

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Campus Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes

**Sorafenib-Therapie des fortgeschrittenen  
Hepatozellulären Karzinoms:  
Validierung von etablierten Staging-Systemen und  
Konstruktion eines Sorafenib-spezifischen Prognosemodells**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Jessica Merz  
aus  
Stuttgart  
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Thomas Kolligs

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Veit Gülberg  
Priv. Doz. Dr. Markus Rentsch

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Mark op den Winkel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung 27.10.2016

**Meiner Familie in Dankbarkeit**





<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen</b>	<b>3</b>
2.1 Hepatozelluläres Karzinom	3
2.1.1 Epidemiologie	3
2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	3
2.1.3 Klinik und zugrundeliegende Lebererkrankung	4
2.1.4 Diagnostik und histologisches Grading	5
2.1.5 Therapie und Prognose	6
2.1.6 Screening und Vorsorge	9
2.2 Sorafenib	9
2.2.1 Entwicklung und Zulassung	9
2.2.2 Molekularer Wirkmechanismus	10
2.2.3 Pharmakokinetische Eigenschaften	10
2.2.4 Indikationen und klinische Anwendung	10
2.2.5 Nebenwirkungen	11
2.2.6 Wichtige Studien	11
2.3 Prognose und Staging-Systeme	14
2.3.1 Child-Pugh-Score	16
2.3.2 TNM-Klassifikation	16
2.3.3 Okuda-Score	17
2.3.4 CLIP-Score	18
2.3.5 BCLC-Score	18
2.3.6 GETCH-Score	20
2.3.7 JIS-Score	20
2.3.8 M-TACE-Score	22
<b>3. Fragestellung und Ziel</b>	<b>23</b>
<b>4. Material und Methoden</b>	<b>24</b>
4.1 Datenerhebung	24
4.1.1 Demografische und klinische Parameter	26
4.1.2 Tumorassoziierte Parameter	27
4.1.3 Laborchemische Parameter	28
4.1.4 Therapieassoziierte und Sorafenib-assoziierte Parameter	28
4.2 Staging-Systeme	29
4.3 Statistik	30
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>32</b>
5.1 Patientenkollektiv	32
5.1.1 Demografische Parameter	32

5.1.2	Klinische Parameter .....	33
5.1.3	Tumorassoziierte Parameter .....	36
5.1.4	Laborchemische Parameter .....	37
5.1.5	Therapieassoziierte Parameter .....	39
5.1.6	Sorafenib-assoziierte Parameter .....	40
5.2	Häufigkeitsverteilung nach Originalscores .....	44
5.3	Kaplan-Meier-Analyse .....	47
5.3.1	Demografische Parameter .....	48
5.3.2	Klinische Parameter .....	49
5.3.3	Tumorassoziierte Parameter .....	52
5.3.4	Laborchemische Parameter .....	57
5.4	Prognosefaktoren im Verlauf der Therapie mit Sorafenib .....	65
5.4.1	Diarrhoe .....	66
5.4.2	Hand-Fuß-Syndrom .....	67
5.5	Überlebenszeitanalyse nach Originalscores .....	68
5.5.1	Child-Pugh .....	68
5.5.2	TNM .....	69
5.5.3	Okuda .....	70
5.5.4	CLIP .....	71
5.5.5	BCLC .....	73
5.5.6	GETCH .....	74
5.5.7	JIS .....	75
5.5.8	M-TACE .....	76
5.6	Multivariate Analyse und Konstruktion eines neuen Scores .....	78
5.7	Rangfolge der Scores nach AIC und c-Index .....	80
<b>6.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>82</b>
6.1	Patientenkollektiv .....	82
6.2	Charakteristika und Nebenwirkungen der Therapie mit Sorafenib .....	85
6.3	Klinische Parameter .....	87
6.4	Tumorassoziierte Parameter .....	91
6.5	Laborchemische Parameter .....	94
6.6	Prognosefaktoren im Verlauf der Therapie mit Sorafenib .....	99
6.7	Prognostische Aussagekraft der Originalscores .....	100
6.7.1	Child-Pugh-Score .....	101
6.7.2	TNM-Klassifikation .....	103
6.7.3	Okuda-Score .....	104
6.7.4	CLIP-Score .....	105
6.7.5	BCLC-Score .....	107

6.7.6	GETCH-Score .....	108
6.7.7	JIS-Score.....	108
6.7.8	M-TACE-Score .....	109
6.8	Einführung des Munich-Sorafenib-Score (M-SOR) .....	110
6.8.1	Rationale für die Entwicklung .....	110
6.8.2	Konstruktion des M-SOR-Scores.....	111
6.8.3	Vergleich des M-SOR-Scores mit den etablierten Scores	114
<b>7.</b>	<b>Limitationen .....</b>	<b>116</b>
<b>8.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>117</b>
<b>9.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>120</b>
<b>10.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>122</b>
<b>11.</b>	<b>Publikationen und Auszeichnungen .....</b>	<b>136</b>
<b>12.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>137</b>
<b>13.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>139</b>
<b>14.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>143</b>
<b>15.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>144</b>



# 1. Einleitung

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine maligne Erkrankung der Leber, welche mit einer allgemein schlechten Prognose assoziiert ist [1-3]. Geografische Unterschiede seiner Ätiologie bedingen große regionale Variationen in der Epidemiologie und Pathologie dieses Tumors [4]. Die Mehrheit der Erkrankten lebt auf dem asiatischen Kontinent und in Entwicklungsländern [5, 6]. Als Resultat einer kontinuierlich registrierten Steigerung seiner Inzidenz und Prävalenz gewinnt das HCC in den letzten Jahrzehnten auch in den USA und Westeuropa zunehmend an Bedeutung [7, 8].

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung des HCC ist das Vorhandensein einer Leberzirrhose [9]. Folglich muss sowohl bei der Wahl der Behandlungsmodalität als auch bei der Prognose der Lebenserwartung nicht nur die Neoplasie selbst, sondern auch die zugrundeliegende Zirrhose berücksichtigt werden [10, 11]. Dies macht das HCC zu einer hochkomplexen Erkrankung und bedingt eine besondere Herausforderung bei der Therapie und dem Staging.

Resektion, Lebertransplantation und Ablation bilden die Gruppe der Behandlungsverfahren mit kurativem Anspruch. Ihre Anwendbarkeit ist auf frühe Tumorstadien beschränkt, in dem trotz der Einführung von Screening-Programmen für Risikogruppen nur ungefähr ein Drittel der Erkrankten diagnostiziert werden [12, 13]. Die Mehrheit der HCC-Patienten präsentiert sich dagegen mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in welchem die Möglichkeiten der Therapie auf palliative Maßnahmen limitiert sind [14, 15]. Waren lokoregionäre Interventionen wie die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) nicht indiziert oder hatten versagt, konnte aufgrund der Resistenz des Tumors gegen herkömmliche Chemotherapie-Schemata bis vor wenigen Jahren meist nur noch symptomatisch im Rahmen einer Best supportive care (BSC) behandelt werden [16-18].

Mit der Zulassung von Sorafenib im Jahr 2007 begann im Management des fortgeschrittenen HCC ein neues Zeitalter. Bis heute ist der orale Multikinase-Inhibitor die einzige systemische Therapie des HCC, für welche in zwei multizentrischen Placebo-kontrollierten Phase III-Studien (SHARP-Studie, Asia-Pacific Studie) eine signifikante Verlängerung des Überlebens bewiesen werden konnte [19, 20].

In dem palliativen Setting der Patienten mit fortgeschrittenem HCC unter Therapie mit Sorafenib zeigen die etablierten Staging-Systeme, welche ursprünglich für die

gesamte Bandbreite der HCC-Patienten entwickelt wurden, nur eine unbefriedigende prognostische Aussagekraft und diskriminatorische Performance [21, 22]. Es gilt, spezifisch für dieses Kollektiv ein leistungsstarkes und zuverlässiges Staging-System zu finden.

## **2. Grundlagen**

### **2.1 Hepatozelluläres Karzinom**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Das HCC ist mit einem Anteil von ca. 90% die häufigste primär maligne Erkrankung der Leber [23]. 2008 wurden mehr als 700 000 Neuerkrankungen diagnostiziert, damit stellte das HCC die Neoplasie mit der weltweit 6. größten Prävalenz dar [9]. In Deutschland betrug die Inzidenz in diesem Jahr ca. 9300 (6.2/ 100.000) für Männer und ca. 3300 (2.2/ 100.000) für Frauen, das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei ca. 65 Jahren [23-25]. Charakteristisch ist seine hohe Mortalität, in der Statistik der durch bösartige Neubildungen verursachten Todesfälle steht das HCC nach Lungentumoren und Tumoren des Gastrointestinaltrakts an dritter Stelle [1, 26].

Die geografische Verteilung des HCC ist sehr inhomogen. Über 80% der Betroffenen leben in Entwicklungsländern, vor allem im asiatisch-pazifischen Raum und in Afrika [3, 5, 27]. In Europa und den USA kommt das HCC seltener vor, allerdings wurde in den letzten Jahrzehnten ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz verzeichnet [28].

#### **2.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren**

Das HCC weist relativ gut definierte Risikofaktoren auf. Entsprechend ihrer Verbreitung ergeben sich für die Ätiologie des HCC regionale Unterschiede [4, 27, 29, 30]. In den meisten Fällen geht der Neoplasie als Präkanzerose eine langjährige Leberzirrhose voraus [2, 9]. Vielfach besteht ein multifaktorielles Geschehen, bei dem sich einzelne Komponenten additiv verhalten [31].

Weltweit ist die chronische Hepatitis B-Infektion der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC. In Hochendemiegebieten wie Asien und Afrika sind 80% der Erkrankungen darauf zurückzuführen [32-34]. Die Übertragung erfolgt meist perinatal oder im frühen Kindesalter [33, 35-37]. Das Hepatitis B-Virus kann sowohl indirekt als auch direkt ein HCC verursachen, indem es einerseits über eine chronische Hepatitis die Tumorgenese induziert und andererseits durch die Integration in das Wirtsgenom eine Alterationen zellulärer Signalwege zur Kontrolle des Wachstums in der Leber

bewirkt. Entsprechend tritt das HCC bei HBV-Patienten teils ohne vorbestehende Leberzirrhose auf [4, 38, 39]. Zudem spielt die Kontamination von Nahrungsmitteln mit Aflatoxinen in Entwicklungsländern eine große Rolle [27, 33, 40]. Aus der oft frühen und kontinuierlichen Exposition resultiert ein in der Regel jüngeres Erkrankungsalter der Patienten [41-43].

In den Industrienationen stellt das Hepatitis C-Virus eine häufige Ursache für die Tumorentstehung dar [31, 32, 44]. Es wird meist im Erwachsenenalter durch kontaminierte Blutprodukte und intravenösen Drogenabusus erworben [33, 35-37]. Über eine langjährige Folge von Entzündung und gesteigerten Zellumsatz führt die Infektion indirekt zur Bildung eines HCC im Kontext einer meist zirrhotischen Leber [4]. Charakteristisch für diese Patienten ist ein höheres Alter und eine schlechtere Leberfunktion [41, 45]. Als bedeutendster nicht-viraler Risikofaktor spielt der chronische Alkoholabusus in den westlichen Ländern eine wichtige Rolle [46-51]. Auch die durch Adipositas verursachte NASH (Nichtalkoholische Steatohepatitis) führt zu einer gesteigerten Erkrankungswahrscheinlichkeit. Des Weiteren sind cholestatische Lebererkrankungen wie PBC und PSC als Risikofaktoren zu nennen [48, 52-56].

Schließlich sind Stoffwechselerkrankungen wie hereditäre Hämochromatose, M. Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel, Tyrosinämie, Porphyrie und Diabetes mellitus mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert [33, 47, 48, 52, 57-61].

### **2.1.3 Klinik und zugrundeliegende Lebererkrankung**

Die klinische Manifestation des HCC ist heterogen und wird in hohem Maße durch die zugrundeliegende Ätiologie und das Ausmaß der Leberschädigung beeinflusst [62-64]. Präsentiert sich der Patient mit typischen onkologischen Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust oder Schmerzen, befindet sich das HCC meist in einem schon fortgeschrittenen Stadium [65, 66].

Als Grundlage für die Hepatokarzinogenese ist die Leberzirrhose der gemeinsame Endpunkt verschiedener leberschädigender Faktoren. Pathophysiologisch entwickelt sie sich aus einem chronischen Entzündungsgeschehen, welches eine vermehrte Fibrosierung des Parenchyms und eine kontinuierliche Stimulation der hepatischen Regeneration bewirkt [67]. In der Folge nimmt die Leberfunktion ab. Zudem entsteht durch einen erhöhten intrahepatischen Gefäßwiderstand ein portaler Hypertonus mit



Ausbildung entsprechender Folgeerkrankungen Hepatische Enzephalitis (HE), Hepatorenales Syndrom (HRS), Aszites, Ösophagus- und Fundusvarizen. Die Mehrheit der HCC-Patienten verstirbt an Leberversagen oder gastrointestinalen Blutungen [68-72].

#### **2.1.4 Diagnostik und histologisches Grading**

Der Goldstandard zur Diagnosestellung des HCC ist die histopathologische Begutachtung einer Tumorbiopsie. In einer zirrhotischen Leber kann bei Raumforderungen > 1 cm auf die Gewebeentnahme verzichtet werden, da sich das HCC radiologisch mit charakteristischen Eigenschaften präsentiert: Die arterielle Kontrastmittel-Phase ist durch eine Hypervaskularisation gekennzeichnet, während die venöse Phase ein verzögertes Wash-out zeigt [16, 73-75].

So darf entsprechend der aktuellen AASLD-Leitlinien von 2011 die Diagnose HCC gestellt werden, wenn eine Raumforderung > 1 cm in einem 4-Phasen Multidetektor-CT oder einem dynamischen Kontrastmittel-verstärkten MRT die radiologischen Kriterien eines HCC erfüllt. Zeigt sich kein HCC-typisches Verhalten, ist der Einsatz der zweiten bislang nicht verwendeten Bildgebungsmodalität oder eine Biopsie indiziert [76]. Leberherde < 1 cm, welche die radiologischen Kriterien nicht erfüllen, bedürfen einer sonographischen Überwachung in 3-monatigen Intervallen. Gleiches gilt bei einer negativen Biopsie [76, 77].

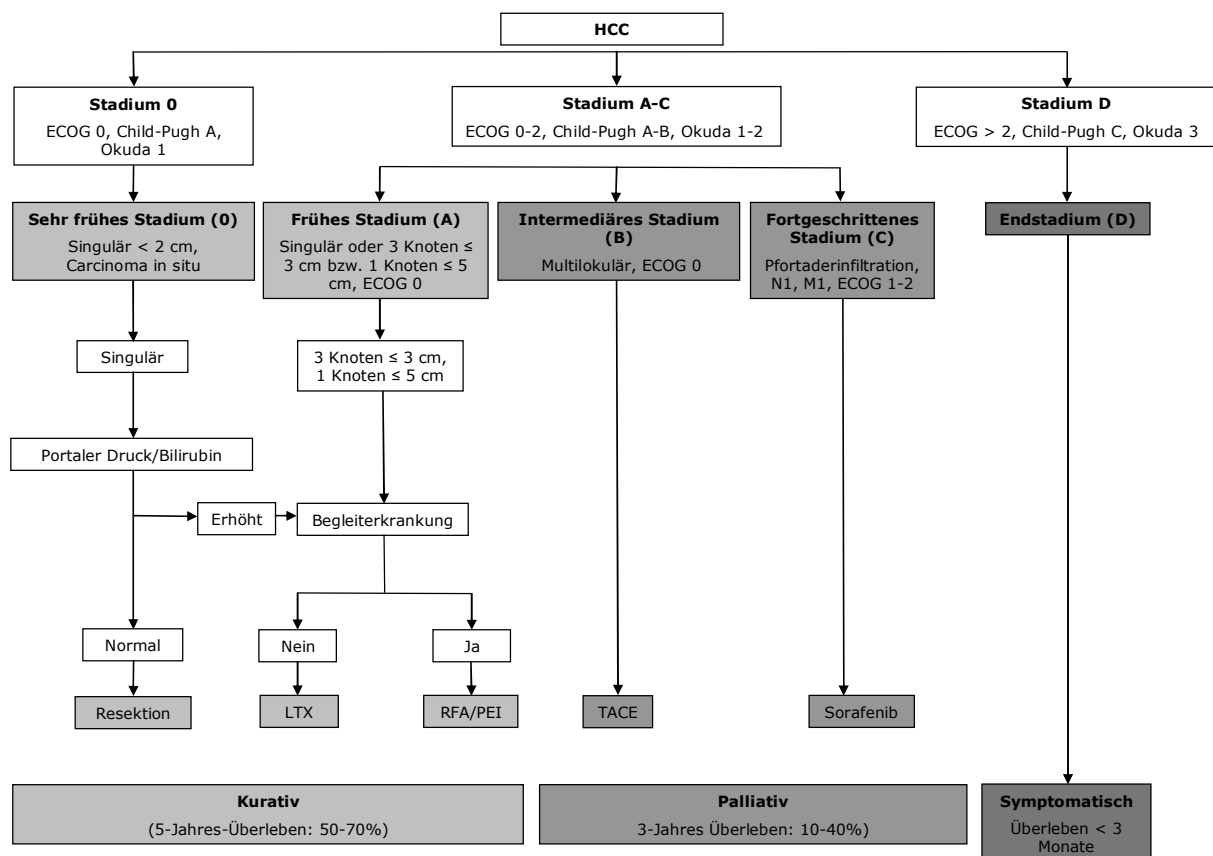
Als Tumormarker für das HCC ist das AFP (Alpha-Fetoprotein) etabliert [78, 79]. Seine Produktion erfolgt physiologisch in der fetalen Leber, postnatal ist es beim Gesunden dagegen nur in Spuren nachweisbar. Die Synthese kann sowohl im Rahmen einer Regeneration von Lebergewebe als auch durch die Entwicklung von Lebertumoren reaktiviert werden [80]. Beim HCC kann der AFP-Spiegel im Rahmen des Tumorscreenings additiv zur Sonografie bestimmt werden, zudem dient er als Indikator für die Tumoraktivität und wird im Therapieverlauf als Kontrollparameter genutzt [78, 81, 82]. Die Sensitivität und Spezifität sind insgesamt allerdings als ungenügend zu bezeichnen [73, 82-84]. Zudem zeigen manche HCC-Patienten AFP-negative Verläufe [85-87]. Aus diesen Gründen wurde das AFP in der Aktualisierung der AASLD-Leitlinien im Jahr 2011 erstmals nicht mehr als diagnostisches Kriterium berücksichtigt [76] (Abb. 1).



außerhalb der Milan-Kriterien wird dagegen nicht empfohlen [22, 94]. Lokoregionäre Verfahren bieten eine Therapieoption bei nicht-operablem HCC oder zum Bridging vor einer geplanten Transplantation. Bei Patienten mit Child-Pugh Stadium A und einem Tumordurchmesser < 2 cm zeigen sowohl **RFA** als auch **PEI** gute Ergebnisse, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate bei geringeren Komplikationsraten mit der nach einer operativen Resektion vergleichbar ist [15, 95, 96]. Da die PEI aber repetitiv angewandt werden muss und bei einer Tumorgröße von > 3 cm suboptimale Nekroseraten zeigt, etabliert sich die RFA zunehmend als ablative Therapie der Wahl [97, 98]. Bei im Vergleich zur chirurgischen Resektion geringeren Komplikationsraten liefert sie 3-Jahres-Überlebensraten von über 70% für Patienten mit Herden < 3 cm [99, 100].

Die Mehrheit der Patienten präsentiert sich bei Erstdiagnose mit einem fortgeschrittenen HCC und kommt damit nur für eine palliative Behandlung in Frage [5, 12, 90, 101, 102]. Interventionelle Verfahren zur temporären Kontrolle des Tumorwachstums umfassen die TACE und die SIRT (Selektive intraarterielle Radioembolisation) [9, 103-107]. Die **TACE** als first-line nicht-kurative Therapie ist bei inoperablen Patienten mit großem oder multifokalem HCC ohne makrovaskuläre Gefäßinvasion und extrahepatische Ausdehnung indiziert [76]. Sie muss oft repetitiv angewandt werden, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei bis zu 35%, wobei die mediane Lebenserwartung meist weniger als 20 Monate beträgt [108, 109]. Den Vorteil eines nur einmaligen Eingriffs bietet die **SIRT**. Sie stellt ein transarterielles Brachytherapieverfahren auf der Basis von 90-Yttrium-Mikrosphären dar. Obwohl noch keine Ergebnisse aus größeren randomisierten Studien vorliegen, zeigen kleinere Studien eine vielversprechende Wirksamkeit [110, 111]. Bei Versagen oder Kontraindikation der interventionellen Verfahren kann Patienten mit kompensierter Leberfunktion der orale Multi-Kinase-Hemmer **Sorafenib** verordnet werden [12, 62, 89]. Im Endstadium der Erkrankung wird im Rahmen einer **Best supportive care** schließlich rein symptomatisch behandelt.

Der BCLC-Score verbindet als einziges Staging-System die prognostische Einteilung der HCC-Patienten mit einer Therapieempfehlung (Abb. 2) [104, 112].



**Abbildung 2:** Staging und Therapiealgorithmus nach BCLC (modifiziert nach Llovet et al., 1999 & 2004) [15, 112]

Im Rahmen klinischer Studien wurden verschiedene **systemische Chemotherapeutika** auf ihre Wirksamkeit bei der Behandlung des HCC untersucht. Meist handelte es sich um nicht-randomisierte Phase II-Studien an kleinen Kollektiven insbesondere zu Doxorubicin bzw. Kombinationsschemata, zudem existieren einige wenige Phase III-Studien zum Vergleich verschiedener systemischer Therapiemodalitäten [18, 113-121]. Anhand deren Ergebnisse lässt sich allgemein kein nachgewiesener Effekt der systemischen Chemotherapie auf die Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem HCC ableiten. Allerdings zeigt sich für einzelne Substanzen bei selektierten Patienten ohne Leberzirrhose nach Versagen von oder bei bestehender Kontraindikation gegen Sorafenib ein eventueller Nutzen [115]. Im Gegensatz zur Therapie mit Sorafenib gibt es zur Therapie von HCC-Patienten ohne Leberzirrhose mit systemischer Chemotherapie aber keine Phase III-Studien. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer systemischen Chemotherapie scheint bei Patienten ohne Leberzirrhose zwar besser als bei Patienten mit zirrhotischer Leber, nach einer Studie von Yeo et al. betrug aber auch

bei diesen Patienten unter Doxorubicin-Monotherapie die Ansprechrate maximal 20% [114, 117, 122, 123]. Zusammenfassend existiert noch keine etablierte systemische Chemotherapie bei HCC-Patienten ohne Leberzirrhose, weshalb eine Anwendung bevorzugt im Rahmen klinischer Studien erfolgen sollte.

### **2.1.6 Screening und Vorsorge**

Der beste Ansatz zur Verbesserung der schlechten Prognose des HCC ist die Diagnose des Tumors in einem frühen Stadium, wenn die Anwendung kurativer Therapieverfahren noch indiziert ist [73, 124-126]. Für definierte Patientenkollektive mit erhöhtem Risiko, beispielsweise durch eine Leberzirrhose, wird in den Industriestaaten daher eine sonografische Kontrolluntersuchung in halbjährlichen Intervallen empfohlen [74, 82]. Eine AFP-Kontrolle wird dagegen aufgrund der mangelnden Sensitivität und Spezifität von der AASLD und in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie nicht befürwortet [76, 127]. In den Hochendemiegebieten Asien und Afrika hat die Einführung der Impfung gegen das Hepatitis B-Virus bereits zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz des HCC geführt [33, 128].

## **2.2 Sorafenib**

### **2.2.1 Entwicklung und Zulassung**

Neben der Identifikation einer Vielzahl beteiligter intrazellulärer Signalwege bei der Karzinogenese und Tumorprogression des HCC bestätigte sich in der Grundlagenforschung der letzten Jahre die wichtige Rolle unterschiedlicher Wachstumsfaktoren wie EGF und VEGF [8, 62, 129]. Dies führte zur Entwicklung spezifischer molekularer Inhibitoren mit antiproliferativer, antiangiogenetischer und proapoptotischer Wirkung im Sinne einer molekular zielgerichteten Therapie [107, 130-133].

Sorafenib (Nexavar®) wurde als weltweit erster Tyrosin-Kinase-Hemmer 2005 in den USA und ein Jahr später in Europa für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Im Oktober 2007 folgte die europäische Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC durch die Europäische Arzneimittel-Agentur [19, 110, 134, 135].

### **2.2.2 Molekularer Wirkmechanismus**

Der Wirkstoff Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Hemmer mit antiproliferativen und antiangiogenetischen Eigenschaften. Bei seiner Anwendung in athymischen Mäusen inhibiert Sorafenib das Tumorwachstum und reduziert die Tumorangiogenese eines breiten Spektrums humaner Tumor-Xenotransplantate [136].

### **2.2.3 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Sorafenib beträgt 40%. Bei oraler Einnahme wird die maximale Plasmakonzentration nach ca. 3 Stunden erreicht. Im Vergleich zur Einzeldosis ergibt eine wiederholte Gabe über 7 Tage eine ca. 5-fache Akkumulation. Nach dieser Zeit wird auch eine Steady-State-Konzentration im Plasma erreicht.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 25-48 Stunden. Sorafenib wird primär hepatisch metabolisiert, die Ausscheidung erfolgt zu 77% in den Fäzes und zu 19% über den Urin.

Ist die Steady-State-Konzentration im Plasma erreicht, sind 80% der zirkulierenden Sorafenib-Analyte unverändertes Sorafenib. Daneben wurden acht Sorafenib-Metabolite nachgewiesen, der häufigste Metabolit Pyridin-N-oxid zeigt in vitro eine mit Sorafenib vergleichbare Aktivität und Wirkung [137, 138].

### **2.2.4 Indikationen und klinische Anwendung**

Sorafenib ist zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem HCC zugelassen. Beim Erwachsenen wird eine Tagesgesamtdosis von 800 mg verteilt auf zweimal 2 Tabletten empfohlen. Die Einnahme kann unabhängig von oder zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen. Eine Dosisanpassung ist weder bei älteren Patienten (> 65 Jahre) noch bei einer leichten, mittleren oder schweren Nierenfunktionsstörung notwendig. Für die Anwendung bei Dialysepatienten liegen keine spezifischen Daten vor [139].

### 2.2.5 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen treten zu Beginn der Einnahme von Sorafenib auf. Bei schweren Verläufen kann eine vorübergehende Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Medikation nötig werden.

**Diarrhoe** gehört zu den am häufigsten dokumentierten unerwünschten Wirkungen von Sorafenib [139, 140]. Sie kann im Gegensatz zu den meisten anderen Nebenwirkungen nicht nur in der Initialphase der Behandlung, sondern auch im späteren Verlauf erstmals oder wiederholt auftreten. Das **Hand-Fuß-Syndrom** ist ebenfalls eine häufige Nebenwirkung, welche üblicherweise innerhalb der ersten 6 Wochen nach Beginn der Medikation auftritt [139]. Zur Prophylaxe wird Urea-haltige Creme empfohlen. Unter Sorafenib konnte eine gesteigerte Inzidenz von meist leichter arterieller **Hypertonie** mit gutem Ansprechen auf die antihypertensive Standardtherapie beobachtet werden [141]. Die Einnahme von Sorafenib ist zudem mit einem erhöhten **Blutungsrisiko** assoziiert. Bei Patienten mit Leberzirrhose empfiehlt sich vor Therapiebeginn eine Gastroskopie zum Ausschluss von höhergradigen Ösophagusvarizen bzw. deren vorbeugende Behandlung [142, 143].

### 2.2.6 Wichtige Studien

Aktuell ist Sorafenib der einzige Multikinase-Hemmer, der seine Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC in zwei multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien beweisen konnte [144-146]. Die klinische Evidenz für die Zulassung von Sorafenib zur Behandlung des HCC in Europa und den USA wurde in der SHARP-Studie (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) gewonnen und in der Asiatisch-Pazifischen Studie bestätigt [20, 147].

#### 2.2.6.1 SHARP

Die SHARP-Studie stellt einen Meilenstein in der Therapie des fortgeschrittenen HCC dar. Erstmals konnte für eine systemische Behandlung beim HCC eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden.

Die Durchführung erfolgte an 121 Zentren in Europa, Nordamerika, Südamerika und Australien zwischen März 2005 und April 2006. Insgesamt erhielten 602 Patienten meist kaukasischer Ethnie mit fortgeschrittenem HCC und guter Leberfunktion (> 95% Child-Pugh Stadium A), die sich zuvor keiner systemischen Therapie unterzogen hatten, entweder Sorafenib zweimal 400 mg/ Tag (n = 299) oder ein entsprechendes Placebo (n = 303).

Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug in der Sorafenib-Gruppe 10.7 Monate und in der Placebo-Gruppe 7.9 Monate. Damit verlängerte Sorafenib das Überleben der Patienten mit fortgeschrittenem HCC signifikant um fast 3 Monate (26.2%,  $p < 0.001$ ). In der medianen Zeit bis zum symptomatischen Progress (TTSP) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, der Vergleich der medianen Zeit bis zum radiologischen Progress (TTP) zeigte allerdings eine signifikante Differenz mit 5.5 Monaten in der Sorafenib-Gruppe und 2.8 Monaten in der Placebo-Gruppe ( $p < 0.001$ ).

Bei 80% der Patienten in der Sorafenib-Gruppe und bei 52% der Patienten in der Gruppe mit Placebo wurden Nebenwirkungen (AE) beobachtet. Am häufigsten zeigten sich Diarrhoe, Gewichtsverlust, Hand-Fuß-Syndrom sowie Hypophosphatämie. Die Ausprägung entsprach in den meisten Fällen einem 1.-2. Schweregrad, während Nebenwirkungen 3. Schweregrades Diarrhoe (8% Sorafenib vs. 2% Placebo), Hand-Fuß-Syndrom (8% vs. < 1%), Hypertension (2% vs. < 1%) sowie abdominale Schmerzen (2% vs. 1%) umfassten. Nebenwirkungen 4. Schweregrades traten nicht auf [19].

Die SHARP-Studie wurde vorzeitig beendet, nachdem die erste Interim-Analyse zum Gesamtüberleben die zuvor festgelegte Grenze zum Nachweis der Wirksamkeit von Sorafenib überschritten hatte. Als Resultat folgte die Zulassung von Sorafenib für die Therapie des fortgeschrittenen HCC in Europa und den USA.

#### **2.2.6.2 Asia-Pacific Studie**

Zwischen September 2005 und Januar 2007 wurden 226 Patienten mit Child-Pugh Stadium A und fortgeschrittenem HCC aus 23 unterschiedlichen Zentren in China, Südkorea und Taiwan in die Asiatisch-Pazifische Studie eingeschlossen. Die Probanden erhielten wie in der SHARP-Studie entweder Sorafenib zweimal 400 mg/



Tag (n = 150) oder ein entsprechendes Placebo (n = 76). In 6-wöchigen Intervallen erfolgten Untersuchungen zur Bewertung der Wirksamkeit.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug in der Sorafenib-Gruppe 6.5 Monate und in der Placebo-Gruppe 4.2 Monate. Damit resultierte die Einnahme von Sorafenib in einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit um 2.3 Monate (35.4%,  $p = 0.014$ ). Die mediane Zeit bis zum TTP lag in der Sorafenib-Gruppe bei 2.8 Monaten, in der Placebo-Gruppe dagegen bei 1.4 Monaten ( $p = 0.0005$ ).

Die bei den Patienten mit Sorafenib am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen (AE) 3.-4. Schweregrades waren Hand-Fuß-Syndrom (10.7%), Diarrhoe (6%), und Fatigue (3.4%). Eine Reduktion der Dosis wurde bei Hand-Fuß-Syndrom in 11.4% und bei Diarrhoe in 7.4% der Fälle nötig, die Einnahme musste nur selten ganz unterbrochen werden [20].

### **2.2.6.3 GIDEON**

Die GIDEON-Studie (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib) ist eine weltweite nicht-interventionelle Phase IV-Beobachtungsstudie. Ziel ist die Evaluation der Anwendungssicherheit von Sorafenib bei Patienten mit inoperablem HCC unter Alltagsbedingungen. Ein besonderes Interesse gilt Patienten mit Child-Pugh Stadium B, welche in den großen Phase III-Studien kaum repräsentiert waren. Begonnen im Jahr 2009, umfasste sie bis April 2011 bereits mehr als 3.000 Patienten. Im Lauf der Zeit soll eine umfassende robuste Datenbank auf der Grundlage einer breiten Patientenpopulation generiert werden.

In die erste Interim-Analyse von 2012 konnten 479 Patienten aus 39 Ländern einbezogen werden. Sie zeigte globale und regionale Unterschiede in den Patientencharakteristika, der Tumorätiologie und den klinischen Therapie-Algorithmen. Bezüglich der Leberfunktion entsprachen 58% der Patienten einem Child-Pugh Stadium A und 28% einem Stadium B. In der Tumorklassifikation nach BCLC hatte die Mehrheit der Patienten (53%) ein Stadium C. In 76% der Fälle wurde als Anfangsdosierung der empfohlene Standard von 800 mg/ Tag gewählt. Das Nebenwirkungsprofil von Sorafenib war in der ersten GIDEON-Analyse vergleichbar mit den Ergebnissen der SHARP-Studie und der Asiatisch-Pazifischen Studie. Insgesamt gaben 87% der Patienten das Auftreten von mindestens einer

Nebenwirkung, mehrheitlich 1.-2. Schweregrades, an. Zwischen den Untergruppen des Child-Pugh-Scores konnte bezüglich der Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen allerdings kein signifikanter Unterschied beobachtet werden [14]. In der zweiten Interim-Analyse von 2014 an 1571 Patienten (61% Child-Pugh A, 23% Child-Pugh B, 54% BCLC-Stadium C) konnten die Ergebnisse der ersten Auswertung bestätigt werden. Die gute Verträglichkeit und Wirksamkeit von Sorafenib zeigte sich unabhängig der Child-Pugh- und BCLC-Stadien der beobachteten Patienten konsistent, ebenso das Nebenwirkungsprofil. [148].

#### **2.2.6.4 SOFIA**

Die multizentrische, kontrollierte und randomisierte SOFIA-Studie (SOraFenib Italian Assessment) wurde von Iavarone et al. an einem aus 296 HCC-Patienten (88% Child-Pugh A, 75% BCLC-C) unter Sorafenib-Therapie bestehenden italienischen Kollektiv durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit betrug 10.5 Monate, wobei Patienten, welche eine Tagesdosis von 400 mg Sorafenib einnahmen, im Median 21.6 Monate lebten (n = 77), während Patienten mit der vollen Tagesdosis von 800 mg Sorafenib im Median schon nach 9.6 Monaten verstarben (n = 219). [149].

### **2.3 Prognose und Staging-Systeme**

Weltweit sind die Staging-Systeme Okuda-Score, CLIP-Score (Cancer of the Liver Italian Program), BCLC-Klassifikation (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer), GETCH-Score (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire) und JIS-Score (Japan Integrated Staging) sowie Child-Pugh-Score und TNM-Klassifikation zur Stadieneinteilung beim HCC etabliert. Bedingt durch das regional heterogene Erscheinungsbild des HCC werden sie in den verschiedenen Ländern mit unterschiedlicher Präferenz und Aussagekraft angewandt, wobei sich bisher keines als universell gültig durchsetzen konnte [4, 11, 64, 150, 151]. Der M-TACE-Score (Munich-TACE Score) wurde am KUM (Klinikum der Universität München) entwickelt und zeigte nach einer erfolgreichen internen Validierung an TACE-Patienten auch in einer externen Validierung vielversprechende Ergebnisse [152] (Tab. 1).

Da die Prognose der Patienten mit HCC nicht allein durch den Tumor bestimmt, sondern in hohem Maße auch von der Leberfunktion beeinflusst wird, ist die

Vorhersage der Lebenserwartung beim HCC komplexer als bei anderen Neoplasien [10, 11, 153, 154]. Multimodale Scores wie Okuda-Score, CLIP-Score, BCLC-Klassifikation, GETCH-Score oder JIS-Score, die neben onkologischen Faktoren auch die zugrundeliegende Leberzirrhose berücksichtigen, sind deshalb für die Prognostizierung der Überlebenszeit beim HCC vorteilhaft [11, 91, 155]. Dagegen mangelt es unimodalen Staging-Systemen beim HCC an Aussagekraft. So dient der Child-Pugh-Score ausschließlich der Evaluation der Leberfunktion bei vorhandener Leberzirrhose, während die TNM-Klassifikation nur Tumorcharakteristika berücksichtigt, ohne die Leberfunktion mit einzubeziehen [143, 156].

Score	Tumorstadium	Leberfunktion	Allgemeinzustand
<b>Child-Pugh</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Albumin</li> <li>▪ Bilirubin</li> <li>▪ Quick/ INR</li> <li>▪ Aszites</li> <li>▪ HE</li> </ul>	-
<b>TNM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl und Größe der Tumorknoten</li> <li>▪ Gefäßinvasion</li> <li>▪ Lymphknotenmetastasen</li> <li>▪ Fernmetastasen</li> </ul>	-	-
<b>Okuda</b>	</> 50% Leberbefall	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Albumin</li> <li>▪ Bilirubin</li> <li>▪ Aszites</li> </ul>	-
<b>CLIP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;/&gt; 50% Leberbefall</li> <li>▪ singulärer oder multiple Tumorknoten</li> <li>▪ AFP</li> <li>▪ Pfortaderthrombose</li> </ul>	<i>Child-Pugh-Score</i>	-
<b>BCLC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumorausdehnung</li> <li>▪ Metastasierung</li> <li>▪ Pfortaderthrombose</li> <li>▪ <i>Okuda-Score</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Child-Pugh-Score</i></li> <li>▪ Portale Hypertension</li> <li>▪ Bilirubin</li> </ul>	▪ ECOG
<b>GETCH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AFP</li> <li>▪ Pfortaderthrombose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bilirubin</li> <li>▪ AP</li> </ul>	▪ Karnofsky-Index
<b>JIS</b>	<i>TNM-Klassifikation (LCSGJ)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ singulär</li> <li>▪ Tumorknoten &lt; 2cm</li> <li>▪ Gefäßinvasion</li> <li>▪ Lymphknotenmetastasen</li> <li>▪ Fernmetastasen</li> </ul>	<i>Child-Pugh-Score</i>	-
<b>M-TACE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>BCLC-Tumorausdehnung</i></li> <li>▪ AFP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bilirubin</li> <li>▪ CRP</li> <li>▪ Kreatinin</li> <li>▪ Quick/ INR</li> </ul>	-

**Tab. 1:** Staging-Systeme im Überblick

### 2.3.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score wurde zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose in Schweregrade entsprechend der verbliebenen Leberfunktion entwickelt. Er beinhaltet die Laborwerte Bilirubin, Albumin und Quick sowie die klinischen Parameter Aszites und HE. Nach der Summe der Punkte unterscheidet er drei Stadien, wobei Patienten mit 5-6 Punkte dem Stadium A, mit 7-9 Punkte dem Stadium B und mit 10-15 Punkten dem Stadium C zugeordnet werden [143] (Tab. 2).

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin	< 2.0 mg/dl	2.0 - 3.0 mg/dl	> 3.0 mg/dl
Albumin	> 3.5 g/dl	2.8 - 3.5 g/dl	< 2.8 g/dl
Quick	> 70%	70 - 40%	< 40%
Aszites	keiner	leicht	mittelgradig
HE	keine	Stad. I-II	Stad. III-IV

Punkte	Stadium
5 - 6	A
7 - 9	B
10 - 15	C

**Tab. 2:** Child-Pugh-Score

### 2.3.2 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist für die Stadieneinteilung solider Tumore weltweit etabliert. 1968 veröffentlichte die UICC (International Union Against Cancer) die 1. Edition, seither werden fortlaufend Ergänzungen und Aktualisierungen vorgenommen, 2010 erschien die 7. und aktuellste Auflage [156, 157]. Das Ausmaß der Tumorerkrankung wird anhand der Tumorausdehnung (T) sowie dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) bestimmt [157] (Tab. 3).

<b>T1</b>	singulärer Knoten ohne Gefäßinfiltration
<b>T2</b>	singulärer Knoten mit Gefäßinfiltration oder multiple Knoten < 5 cm
<b>T3</b>	multiple Knoten < 5 cm oder Infiltration eines großen Astes der Pfortader oder Lebervenen
<b>T4</b>	Infiltration benachbarter Organe (ausgenommen Gallenblase)
<b>NX</b>	nicht beurteilbar
<b>N0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	regionäre Lymphknotenmetastasen oder hiliäre Lymphknotenmetastasen im Lig. hepatoduodenale, Lymphknotenmetastasen entlang der Pfortader, V. cava inf.,

	Leberarterie
<b>MX</b>	nicht beurteilbar
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Stadium	Kriterien
<b>I</b>	T1, N0, M0
<b>II</b>	T2, N0, M0
<b>III</b>	T3, N0, M0 oder T4, N0, M0
<b>IV</b>	jedes T, N1, M0 oder jedes T, jedes N, M1

**Tab. 3:** TNM-Klassifikation UICC 2010

### 2.3.3 Okuda-Score

Als erstes multimodales Staging-System wurde der Okuda-Score 1985 veröffentlicht. Er unterscheidet drei HCC-Stadien und berücksichtigt neben der Tumorausdehnung auch die Parameter Aszites, Albumin und Bilirubin. Die Evaluation seiner prognostischen Leistungsfähigkeit erfolgte retrospektiv an 850 japanischen Patienten [64, 68]. Seine Stärke liegt in der einfachen Anwendbarkeit. Aufgrund des medizinischen Fortschritts der letzten Jahrzehnte umfasst die Bandbreite der Tumorstadien des HCC heutzutage allerdings auch Patienten mit zum Teil nur singulärem kleinen Herdbefund bei gutem Allgemeinzustand und guter Leberfunktion, während die Mehrzahl der Patienten von 1985 erst mit einem bereits weit fortgeschrittenen Tumor diagnostiziert worden waren [64, 89, 158] (Tab. 4).

Kriterium	positiv	negativ
Tumorbefall	> 50%	< 50%
Aszites	klinisch detektierbar	klinisch fehlend
Albumin	< 3 g/dl	> 3 g/dl
Bilirubin	> 3 mg/dl	< 3 mg/dl

Stadium		
<b>I</b>	nicht fortgeschritten	alles negativ
<b>II</b>	moderat fortgeschritten	1 oder 2 positiv
<b>III</b>	sehr fortgeschritten	3 oder 4 positiv

**Tab. 4:** Okuda-Score

### 2.3.4 CLIP-Score

Der CLIP-Score wurde 1998 auf der Basis einer retrospektiven Analyse von 435 Patienten mit HCC aus 16 italienischen Zentren entwickelt und zwei Jahre später von derselben Studiengruppe an 196 Patienten prospektiv extern validiert. Er beinhaltet den Child-Pugh-Score und besteht zudem aus den Parametern Tumormorphologie, AFP und Pfortaderthrombose [159, 160]. Durch Addition ergibt sich eine Summe von 0-6 Punkten, nach denen die Einteilung in 7 Gruppen erfolgt [64, 159] (Tab. 5).

Kriterien	Score
<b>Child-Pugh-Stadium</b>	
A	0
B	1
C	2
<b>Tumormorphologie</b>	
uninodular und Ausbreitung < 50%	0
multinodular und Ausbreitung < 50%	1
massive Ausbreitung oder Ausbreitung > 50%	2
<b>AFP</b>	
< 400 ng/ml	0
> 400 ng/ml	1
<b>Pfortaderthrombose</b>	
nicht vorhanden	0
vorhanden	1

Tab. 5: CLIP-Score

### 2.3.5 BCLC-Score

Der BCLC-Score wurde 1999 von Llovet et al. veröffentlicht. Grundlage für seine Entwicklung waren die Daten von 102 Patienten mit nicht kurativ behandelbarem HCC. In der multivariaten Analyse zeigten die Parameter ECOG-Performance Status, konstitutionelle Verfassung, vaskuläre Invasion und extrahepatische Ausbreitung unabhängig Einfluss auf die Mortalität. Für Patienten ohne diese Risikofaktoren lag die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate bei 80%, 65% und 50%, ihnen wurde ein intermediäres Tumorstadium zugeordnet. Dagegen hatten Patienten, die mindestens einen der genannten Risikofaktoren erfüllten, mit 29%, 16% und 8% eine schlechtere Prognose, die Gruppe wurde als repräsentativ für ein fortgeschrittenes HCC eingestuft [161]. In der Folge wurden die Faktoren ECOG-Performance Status, Tumorstadium und Leberfunktion als Variablen in den BCLC-Score aufgenommen.

Das Stadium A entspricht hier einem frühen Befund, während Patienten im Stadium B einen intermediären Tumor aufweisen. Im Stadium C gilt das HCC als fortgeschritten, während der Buchstabe D dem Endstadium zugeordnet ist [112].

Die externe Validierung des BCLC-Score erfolgte in den USA an 239 Patienten, in Europa an 195 Patienten und in Taiwan an 3892 Patienten mit jeweils guten Ergebnissen [104, 162-164]. Die Überlegenheit des BCLC im Vergleich zu anderen Staging-Systemen konnte in einer Vielzahl von Studien gezeigt werden [151, 164]. Entsprechend wird der BCLC-Score sowohl von der EASL (European Association for the Study of the Liver) als auch von der AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) als Standardklassifikation empfohlen [76, 165, 166].

Als gegenwärtig einziges Staging-System verbindet der BCLC-Score die Einteilung nach dem Tumorstadium mit einer jeweils evidenzbasierten Therapieempfehlung. Während Patienten im Stadium A in kurativer Absicht mit Resektion, Transplantation oder Ablation behandelt werden, ist die TACE im Stadium B die Therapie der Wahl. Kontraindikationen für eine Embolisation stellen eine diffuse Infiltration der Leber, ein Pfortadereinbruch sowie extrahepatische Metastasen dar. Dann und im Stadium C ist die systemische Therapie mit Sorafenib indiziert. Im Stadium D sollte aufgrund der infausten Prognose nur symptomatisch behandelt werden [15, 112, 167] (Tab. 6).

Stadium	Performance Status	Tumor Status		Assoziierte Leberfunktion
		Tumorstadium	Okuda Stadium	
Stadium A (Early HCC)				
A1	0	singulärer Herd	I	keine portale Hypertension Bilirubin normal
A2	0	singulärer Herd	I	portale Hypertension Bilirubin normal
A3	0	singulärer Herd	I	portale Hypertension Bilirubin erhöht
A4	0	3 Herde < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Stadium B (Intermediate HCC)				
	0	groß, mehrere Herde	I-II	Child-Pugh A-B
Stadium C (Advanced HCC)				
	1 - 2	vaskuläre Invasion oder extrahepatischer Befall	I-II	Child-Pugh A-B
Stadium D (End-stage HCC)				
	3 - 4	jede Größe und Verteilung	III	Child-Pugh C

Therapieempfehlung	
Stadium A	Resektion, Transplantation, RFA, PEI
Stadium B	TACE
Stadium C	Sorafenib
Stadium D	symptomatische Behandlung

Tab. 6: BCLC-Score

### 2.3.6 GETCH-Score

Der GETCH-Score wurde 1999 von einer französischen Arbeitsgruppe eingeführt. Seine Entwicklung basiert auf der prospektiven Datenerhebung von 761 Patienten. Die Faktoren Karnofsky-Index < 80%, Bilirubin > 50 µmol/l, AP > 2 ULN, AFP > 35 µg/l und Pfortaderthrombose zeigten eine signifikante Assoziation mit einem schlechteren Überleben. Sie wurden entsprechend ihrer Aussagekraft mit unterschiedlichen Punktwerten gewichtet, die Punktschme ergibt die Zugehörigkeit zu einer Prognosegruppe. Für das Stadium A betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 72% und für das Stadium B 34%. Im Stadium C lebten nach 1 Jahr nur noch 7% der Patienten. Die Validierung an einem unabhängigen Testkollektiv von 225 Probanden ergab für die entsprechenden Stadien 1-Jahresüberlebensraten von 79%, 31% und 4% [168]. Eine Vielzahl weiterer externer Validierungen erfolgte in Europa und den USA, nicht allerdings in Asien oder Afrika [21, 162, 169, 170] (Tab. 7).

Punkte	0	1	2	3
Karnofsky-Index	> 80%			< 80%
Bilirubin [µmol/l]	< 50			> 50
AP (ULN)	< 2		> 2	
AFP [µg/l]	< 35		> 35	
Pfortaderthrombose	nein	ja		

Stadium	Punkte
A	0
B	1 - 5
C	> 6

Tab. 7: GETCH-Score

### 2.3.7 JIS-Score

Kudo et al. publizierten 2003 in Japan den JIS-Score. Durch die Kombination der unimodalen Staging-Systeme Child-Pugh-Score und TNM-Klassifikation der LCSGJ



(Liver Cancer Study Group of Japan) entstand ein neuer multimodaler Score. Die Child-Pugh-Stadien A, B und C ergeben 0, 1 und 2 Punkte, während die TNM-Stadien I, II, III und IV in jeweils 0, 1, 2, 3 und 4 Punkte umgerechnet werden. Durch Addition erfolgt die Einteilung der Patienten in vier prognostische Stadien. Die externe Validierung des JIS-Scores an 4.525 Patienten aus 5 asiatischen Zentren [171, 172] (Tab. 8).

Punkte	0	1	2	3
Child-Pugh-Stadium	A	B	C	-
TNM-Klassifikation (LCSGJ)	T I	T II	T III	T IV

Stadium	Punkte
frühes Stadium	0
mittleres Stadium	1 - 2
fortgeschrittenes Stadium	3 - 4
spätes Stadium	5

**Tab. 8:** JIS-Score

Die klinischen Daten von Patienten mit HCC wurden in Japan ab 1965 landesweit registriert. Sie dienen als Grundlage für die Entwicklung der TNM-Klassifikation der LCSGJ, die 1983 eingeführt wurde. Im Jahr 2007 erfolgten an 63.726 Patienten eine Validierung und ein Vergleich mit dem TNM-System der UICC und AJCC. Dabei konnte die TNM-Klassifikation der LCSGJ vor allem beim frühen HCC hinsichtlich der prognostischen Stadieneinteilung die besseren Ergebnisse erzielen [173] (Tab. 9).

T	I. singular	II. Größe < 2 cm	III. keine Gefäßinvasion
I	alle drei Faktoren erfüllt		
II	zwei Faktoren erfüllt		
III	ein Faktor erfüllt		
IV	kein Faktor erfüllt		

Stadium	Kriterien
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0
IV - A	T4 N0 M0 oder T1 - T4 N1 M0
IV - B	T1 - T4 N0 M1 oder T1 - T4, N1 M1

**Tab. 9:** TNM-Klassifikation der LCSGJ

### 2.3.8 M-TACE-Score

Basierend auf den retrospektiv erhobenen Daten von 186 TACE-Patienten wurde am KUM 2012 der TACE-spezifische M-TACE-Score entwickelt [152]. Aus den in einer multivariaten Analyse signifikanten Parametern AFP, Bilirubin, CRP, Kreatinin, Quick und BCLC-Tumorausdehnung erfolgte die Konstruktion und interne Validierung eines neuen Prognosemodells.

Die Addition der Punktwerte ergibt die Zugehörigkeit zu einem Prognosestadium. Patienten im Stadium I (0-9 Punkte) weisen ein geringes Mortalitätsrisiko mit einer mittleren Überlebenszeit von 68.1 Monaten auf, während sich für Patienten im Stadium II (10-13 Punkte) ein mittleres Risiko bei einem medianen Überleben von 12.9 Monaten ergibt. Das Stadium III (14-26 Punkte) ist entsprechend mit einer hohen Sterblichkeitsrate und einer medianen Überlebenszeit von nur 5.6 Monaten assoziiert (Tab 10). Der M-TACE-Score konnte an einem Kollektiv von 71 TACE-Patienten der Universitätsklinik Frankfurt auch extern erfolgreich validiert werden.

Punkte	2	3	4	6
AFP [ng/ml]	-	35 - 1000	-	> 1000
Bilirubin [mg/dl]	-	1.1 - 3.0	-	> 3.0
BCLC-Tumorausdehnung	-	-	3 oder 4	-
CRP [mg/dl]	-	0.5 - 2.0	-	> 2.0
Kreatinin [mg/dl]	≥ 1.3	-	-	-
INR	> 1.2	-	-	-

Stadium	Punkte	Mortalitätsrisiko
I	0 - 9	gering
II	10 - 13	mittel
III	14 - 26	hoch

**Tab. 10:** M-TACE-Score

### **3. Fragestellung und Ziel**

Für das HCC existieren zahlreiche Tumor-Staging-Systeme. Sie alle wurden in großen inhomogenen HCC-Kollektiven entwickelt. Aus diesem Grund kann keines von ihnen die Prognose von Patienten innerhalb eines definierten Therapiekollektivs ausreichend differenziert vorhersagen. Dies wäre aber wichtig, um das Management innerhalb einer Behandlungsmodalität optimieren zu können. Neu ist deshalb der Ansatz, Staging-Systeme für homogene HCC-Therapiekollektive zu entwickeln. So wurde am KUM für Patienten mit HCC unter TACE-Therapie der M-TACE-Score entwickelt.

Ende des Jahres 2007 erhielt Sorafenib die Zulassung für die systemische Behandlung des fortgeschrittenen HCC. Fünf Jahre später war das Sorafenib-Kollektiv am KUM ausreichend groß, um ein spezifisches Staging-System für Patienten mit HCC unter Therapie mit Sorafenib entwickeln zu können.

Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Wie ist der Aufbau des Patienten-Kollektivs mit HCC unter Therapie mit Sorafenib am KUM unter Berücksichtigung demografischer, klinischer, tumorassoziierter, laborchemischer und therapieassoziierter Charakteristika?
2. Welche Parameter besitzen innerhalb des Sorafenib-Kollektivs eine prognostische Bedeutung?
3. Wie leistungsfähig sind die etablierten Staging-Systeme und der M-TACE-Score bei der Anwendung in dem aus Patienten mit fortgeschrittenem HCC unter Sorafenib-Therapie zusammengesetzten Kollektiv und welches System besitzt die beste prognostische Aussagekraft?
4. Kann ein neuer, für HCC-Patienten unter Therapie mit Sorafenib spezifischer Score konstruiert werden, der den unspezifischen etablierten HCC-Staging-Systemen überlegen ist?

## 4. Material und Methoden

### 4.1 Datenerhebung

Zu Beginn der Datenerhebung wurden die Computersysteme der Medizinischen Klinik und Poliklinik 2 am KUM, Campus Großhadern für den Zeitraum 01. Januar 2008 bis 29. Februar 2012 nach der ICD-10-Codierung C22.0 durchsucht. So konnten 571 Patienten mit der Diagnose eines HCC identifiziert werden.

Anschließend wurde aus dieser Gruppe das eigentliche Patientenkollektiv selektiert. Einziges Einschlusskriterium war die Einnahme des Multikinasehemmers Sorafenib zur Therapie eines HCC. Berücksichtigt wurden neben Patienten, die ausschließlich mit Sorafenib behandelt worden waren auch Patienten, die sich vor oder nach ihrer Sorafenib-Therapie noch anderen Therapieformen unterzogen hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die während der Dauer der Sorafenib-Einnahme zusätzlich mit einer zweiten, überlegenen Therapiemodalität behandelt worden waren. Patienten, die während oder nach der Sorafenib-Therapie eine LTX erhalten hatten, wurden ebenfalls nicht in das Studienkollektiv aufgenommen. Eine Genehmigung der zuständigen Ethikkommission des KUM lag vor.

Insgesamt erfüllten 111 Patienten diese Kriterien. Von ihnen wurden retrospektiv alle Parameter der gängigen Staging-Systeme Child-Pugh, TNM, Okuda, CLIP, BCLC, GETCH und JIS erhoben. Um das Studienkollektiv möglichst exakt charakterisieren zu können, erfolgte zusätzlich die Erfassung weiterer demografischer, klinischer, tumorassoziierter, laborchemischer, therapieassoziierter und besonders Sorafenib-assoziierter Parameter.

Auf die Arztbriefe wurde über das Klinische Informationssystem des KUM zugegriffen. Laborwerte und radiologische Befunde wurden aus dem System LAMP-IS entnommen. Die Einsicht in die Krankenakten erfolgte im medizinischen Zentralarchiv des Klinikums. Zudem wurden von Patienten mit unvollständigen Akten entsprechende Befunde von Hausärzten und externen Kliniken angefordert.

Von 3 Patienten konnte der Überlebensstatus nicht ermittelt werden, sie wurden deshalb in den Kaplan-Maier-Analysen nicht berücksichtigt (n = 108). Zudem konnte

das Datum der Beendigung der Sorafenib-Therapie bei 11 Patienten nicht in Erfahrung gebracht werden, worauf diese bei der Auswertung der Dauer der Sorafenib-Einnahme unberücksichtigt blieben (n = 100).

Folgende Parameter wurden erhoben (Tab. 11):

<b>Demografische Parameter</b>	<b>Klinische Parameter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geburtsdatum</li> <li>▪ Geschlecht</li> <li>▪ Überlebensstatus: lebend/ verstorben</li> <li>▪ Todesdatum/ Beobachtungsende</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ersttumor/ Rezidiv</li> <li>▪ Datum Erstdiagnose</li> <li>▪ Ätiologie</li> <li>▪ Ernährungszustand</li> <li>▪ Diabetes mellitus</li> <li>▪ Leberzirrhose</li> <li>▪ Aszites</li> <li>▪ HE</li> <li>▪ Portale Hypertension</li> <li>▪ Pfortaderthrombose</li> <li>▪ ECOG Performance Status</li> </ul>
<b>Tumorassoziierte Parameter</b>	<b>Laborchemische Parameter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Histologische Sicherung</li> <li>▪ Histologische Differenzierung</li> <li>▪ Anzahl Tumorknoten</li> <li>▪ Tumorausdehnung (cm)</li> <li>▪ Tumorbefall der Leber (%)</li> <li>▪ Makroskopische Gefäßinfiltration</li> <li>▪ Lymphknoten &gt; 1 cm</li> <li>▪ Fernmetastasen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kreatinin</li> <li>▪ Ferritin</li> <li>▪ CRP</li> <li>▪ Albumin</li> <li>▪ Bilirubin</li> <li>▪ GOT/ AST</li> <li>▪ GPT/ ALT</li> <li>▪ GGT</li> <li>▪ AP</li> <li>▪ LHD</li> <li>▪ Ammoniak</li> <li>▪ Hämoglobin</li> <li>▪ Thrombozyten</li> <li>▪ Quick/ INR</li> <li>▪ AFP</li> </ul>
<b>Therapieassoziierte Parameter</b>	<b>Sorafenib-assoziierte Parameter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modalität der Ersttherapie</li> <li>▪ Datum Beginn Ersttherapie</li> <li>▪ Therapiefolge bezüglich Sorafenib</li> <li>▪ Therapie vor/ während/ nach Sorafenib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Datum Beginn Sorafenib</li> <li>▪ Startdosis und Dosisveränderungen</li> <li>▪ Unterbrechung Sorafenib-Einnahme</li> <li>▪ Datum Ende Sorafenib-Einnahme</li> <li>▪ Einnahmestatus: Sorafenib beendet/ fortgeführt</li> <li>▪ Nebenwirkungen</li> </ul>

**Tab. 11:** Übersicht über erhobene Parameter

#### 4.1.1 Demografische und klinische Parameter

Als Zeitpunkt der **Erstdiagnose** wurde das Datum des ersten radiologischen oder histologischen Befundes des mit Sorafenib therapierten HCC gewählt. Ob es sich dabei um einen Ersttumor oder ein Rezidiv handelte, wurde gesondert erhoben. Als Rezidiv wurden Tumore gewertet, die innerhalb von drei Jahren nach kurativer Behandlung wieder auftraten. Die erneute Diagnose eines HCC nach dieser Zeitspanne wurde als De-Novo-Tumor betrachtet. Als Beobachtungsende für Patienten, die im Studienzeitraum nicht verstorben waren, wurde der 30. September 2012 gewählt.

Die Einteilung der **Ätiologie** erfolgte in die Gruppen HCV, HBV, Alkoholabusus, kryptogen und „andere“. Kombinationen aus mehreren Ursachen wurden ebenfalls erfasst. Eine äthyltoxische Genese wurde angenommen, wenn der Patient anamnestisch einen Konsum von mehr als 2 Bier/Tag oder eine äquivalente Menge anderer Alkoholsorten angab. Weiter wurde mittels BMI der Ernährungszustand bei Erstdiagnose des HCC sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus dokumentiert.

Die Diagnose einer **Leberzirrhose** wurde am KUM auf der Grundlage von radiologischen, pathologischen und klinischen Befunden gestellt. Zu letzteren zählten Blutwerte (Bilirubin, Albumin, Quick), Symptome einer portalen Hypertension sowie das Auftreten von Aszites und HE mit Einteilung nach Schweregrad. Der **Aszites** wurde als leicht eingestuft, wenn er nur bildgebend nachweisbar war und als schwer, wenn eine Umfangsvergrößerung des Bauches festgestellt werden konnte oder eine Aszitestherapie eingeleitet werden musste. Hatte ein Patient zu Beginn der Therapie mit Sorafenib lediglich einen erhöhten Ammoniakspiegel mit klinischen Symptomen wie leichter Müdigkeit bzw. Verwirrtheit oder einen pathologischen Zahlenverbindungstest wurde eine leichte **HE** angenommen. Bei ausgeprägten Symptomen wie Schläfrigkeit oder Koma wurde eine schwere HE dokumentiert.

Von einer **portale Hypertension** wurde ausgegangen, wenn endoskopisch oder radiologisch Ösophagusvarizen diagnostiziert worden waren oder eine Splenomegalie mit Thrombozytenwerten  $< 100.000/\text{mm}^3$  vorlag. Zudem wurden der endoskopische Befund einer portal-hypertensiven Gastropathie und der radiologische Befund von verstärkten portalen Kollateralkreisläufen in dem Unterpunkt „Andere“ zusammengefasst.

Der Parameter **Pfortaderthrombose** wurde entsprechend der Bildgebung in Teilthrombose und vollständige Thrombose unterteilt.

Der **ECOG-Performance Status** wurde anhand der klinischen Beurteilung der Patienten in den jeweiligen Arztbriefen festgelegt, sofern er dort nicht bereits explizit vermerkt war. Lag eine Einteilung nach Karnofsky vor, so erfolgte die Umrechnung in den ECOG-Status wie in Tab. 12 beschrieben.

ECOG-Status	Beschreibung
0	normal aktiv
1	mäßig eingeschränkt, eingeschränkt arbeitsfähig
2	arbeitsunfähig, > 50% pflegebedürftig
3	> 50% kontinuierliche Pflege
4	100% bettlägerig

ECOG-Status	Karnofsky-Index
0	100%
1	90 - 80%
2	70 - 60%
3	50 - 40%
4	30 - 10%

**Tab. 12:** Ableitung des ECOG Performance Status aus dem Karnofsky Index (Modifiziert nach Huitzil-Mendez et al., 2010) [169]

#### 4.1.2 Tumorassoziierte Parameter

Die **histologische Sicherung** des HCC erfolgte am KUM mittels Feinnadelpunktion unter sonografischer oder computertomografischer Kontrolle oder nach chirurgischer Intervention. Das Tumorgading wurde entsprechend der schriftlichen pathologischen Befunde erhoben (Tab. 13).

Tumorgading	Definition
G1	gut bzw. hochdifferenziert
G2	mäßig differenziert
G3	wenig bzw. gering differenziert
G4	undifferenziert

**Tab. 13:** Tumorgading des HCC

Die abdominalen Bildgebungen (CT, MRT) sowie die zugehörigen radiologischen Befunde wurden verwendet, um die **Anzahl der Tumorknoten** zu bestimmen sowie die **Tumorgroße** anhand der maximalen Diagonale in Zentimetern auszumessen und den prozentualen **Tumorbefall** ( $\leq$  50%) zu ermitteln.

Eine **makroskopische Gefäßinfiltration** wurde radiologisch diagnostiziert, zudem wurde dokumentiert, welches Gefäß betroffen war. Pathologisch vergrößerte **Lymphknoten** wurden bei einem radiologischen Lymphknotendurchmesser **> 1 cm** angenommen, die Diagnose von **Fernmetastasen** erfolgte ebenfalls mittels bildgebender Verfahren.

#### 4.1.3 Laborchemische Parameter

Erhoben wurden die laborchemischen Parameter Kreatinin, Ferritin, CRP, Albumin, Bilirubin, GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase), AP (Alkalische Phosphatase), LDH (Laktat-Dehydrogenase), Ammoniak, Hämoglobin, Thrombozyten, Quick, INR (International Normalized Ratio) und AFP, wobei die jeweils letzten Laborwerte vor Beginn der Sorafenib-Einnahme ausgewählt wurden, maximal aber wurde ein zeitlicher Abstand von 120 Tagen vor Therapiebeginn toleriert. In der Auswertung erfolgte eine Unterteilung der jeweiligen Laborwerte in Quartile. Für das AFP wurde der am KUM gebräuchliche Normalwert von < 15 mg/dl als Grenzwert festgelegt. In der multivariaten Analyse wurden fehlende Werte durch den jeweiligen Median des Kollektivs ersetzt (Bilirubin/ GGT/ AFP je n = 1, CRP/ AP je n = 2, Albumin n = 4, GOT n = 6, LDH n = 11).

#### 4.1.4 Therapieassoziierte und Sorafenib-assoziierte Parameter

Neben dem Datum wurde die Modalität der **Ersttherapie** des mit Sorafenib-behandelten HCC erfasst: TACE, SIRT, RFA, PEI, Resektion, Transplantation oder Sorafenib sowie mögliche Kombinationen. Handelte es sich bei diesem Tumor um ein Rezidiv, so wurde die Behandlung des Ersttumors gesondert festgehalten.

Die **Therapiefolge** im Krankheitsverlauf wurde in Bezug auf die Therapie mit Sorafenib dokumentiert. Zudem wurde erhoben, welche Therapieformen die jeweiligen Patienten vor, während und nach der Dauer der Sorafenib-Einnahme erhalten hatten.



Als Datum des **Beginns der Sorafenib-Therapie** wurde der Tag der ersten Einnahme festgelegt. Die Anfangsdosierung wurde den Arztbriefen oder den Krankenakten entnommen, ebenso eventuelle Dosisveränderungen und Unterbrechungen der Einnahme sowie deren Begründung im Therapieverlauf. Der **Abbruch der Sorafenib-Therapie** wurde mit dem letzten Einnahmetag dokumentiert. Bei Patienten, die während der Einnahmedauer verstarben, wurde das Todesdatum als Enddatum gewertet. Aus dem Anfangs- und Abbruchdatum wurde abzüglich der Unterbrechungszeiten die Dauer der Sorafenib-Einnahme in Tagen errechnet.

Durch Sorafenib verursachte **Nebenwirkungen** wurden entsprechend den Anamnesen, Untersuchungsbefunden und Diagnosen in den Arztbriefen erhoben. Dazu zählten Diarrhoe, Fatigue, neu diagnostizierte oder eskalierende Hypertonie, Hand-Fuß-Syndrom, Exanthem, Juckreiz, Haarausfall, Hypothyreose, Anstieg der Bilirubinwerte im Blut, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, erhöhte Blutungsneigung, Appetitminderung, Übelkeit bzw. Erbrechen, Gewichtsverlust, Dyspnoe, Heiserkeit und Mundtrockenheit.

Die Einteilung der Diarrhoe erfolgte in „leicht“ bei Auftreten von nicht-therapiebedürftigem und „mittel“ bei therapiebedürftigem Durchfall sowie „schwer“ bei therapierefraktärer Diarrhoe. Die Schweregrade der Fatigue wurden differenziert nach „leicht“ bei geringer Müdigkeit, „mittel“ bei Leistungseinschränkung und „schwer“ bei erheblicher Beeinträchtigung im Alltag. Bei den laborchemischen Parametern wurde erfasst, ob die entsprechenden Pathologien im Blutbild auch schon vor der Sorafenib-Therapie aufgetreten waren.

## **4.2 Staging-Systeme**

Die Staging-Systeme Child-Pugh-Score, TNM-Klassifikation UICC 2010, Okuda-Score, CLIP-Score, BCLC-Klassifikation, GETCH-Score und JIS-Score sowie der M-TACE-Score wurden in der vorliegenden Arbeit bezüglich ihrer prognostischen Leistungsfähigkeit in dem ausschließlich aus Patienten mit fortgeschrittenem HCC unter palliativer Therapie mit dem Multikinase-Hemmer Sorafenib bestehenden Studienkollektiv getestet.

### 4.3 Statistik

Für die initiale Datenerhebung wurde Microsoft Excel (Version 2010) verwendet, die anschließende statistische Auswertung erfolgte mit den beiden Programmen SPSS (Version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL) und SAS (Version 9.2, SAS Inc., Cary, NC). Die Basisdaten des Kollektivs wurden mit deskriptiven statistischen Methoden berechnet. Als Überlebenszeit wurde die Zeitspanne in Monaten zwischen der ersten Sorafenib-Einnahme und dem Todesdatum des Patienten definiert. Patienten, welche nach dem als Cut-off-Datum gewählten 30. September 2012 nicht verstorben waren, wurden in der Analyse der Überlebenszeiten zensiert. Die Überprüfung der Signifikanz erfolgte mit dem Log-Rank-Test, wobei ein  $p\text{-Wert} < 0.05$  als statistisch signifikant betrachtet wurde.

In der **Kaplan-Meier-Analyse** wurde jeder einzelne der erhobenen Parameter unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode univariat auf eine signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit der Patienten geprüft [174]. Zudem erfolgte die Berechnung der Anzahl der Fälle (n), des Median der Überlebenszeit und dessen zugehöriges 95%-Konfidenzintervalls sowie der prozentualen Überlebensrate und der Anzahl der Patienten unter Risiko.

Bei der **Analyse der Überlebenszeiten anhand der Originalscores** wurden die etablierten HCC-Staging-System entsprechend ihrer einzelnen Stadien ausgewertet. Die Darstellung der jeweiligen Überlebenskurven erfolgte anhand der Kaplan-Meier-Methode, anschließend wurden die jeweiligen Gruppen auf eine signifikante prognostische Trennschärfe untersucht [174]. Auch hier wurde die jeweilige Anzahl der Fälle (n), der Median der Überlebenszeit einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls, die Überlebensrate und die Anzahl der Patienten unter Risiko ausgewertet.

In der **multivariaten Analyse (Cox-Regression)** wurden alle univariat signifikanten Variablen auf die Unabhängigkeit ihrer Korrelation mit der Überlebenszeit sowohl in der Vorwärtsselektion als auch in der Rückwärtsselektion getestet [175]. Um die Bestimmung eines willkürlichen Grenzwertes zu vermeiden, wurden die laborchemischen Parameter zur Basis 2 logarithmiert und als stetige Werte in die Auswertung einbezogen. Bei Variablen mit mehr als zwei Kategorien (ja/ nein) wurde vor der Durchführung der multivariaten Analyse überprüft, ob sich zwischen den benachbarten Gruppen ein signifikanter Unterschied zeigte. War dies nicht der Fall, wurden sie entsprechend zu einer Kategorie zusammengefasst.

Die **Konstruktion des neuen Prognose-Scores „Munich-Sorafenib-Score (M-SOR)“** erfolgte entsprechend den Ergebnissen der multivariaten Analyse. Berücksichtigt wurden die Variablen, für welche sich ein p-Wert auf signifikantem Niveau ergeben hatte. Die Gewichtung der einzelnen Parameter in Form einer unterschiedlichen Punkteverteilung wurde aus der Höhe des jeweils für sie errechneten Koeffizienten abgeleitet. Anschließend wurde der neue Score auf das vorliegende Kollektiv angewandt und die Überlebenszeiten der so ermittelten Einzelpunktgruppen anhand der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt. Einzelpunktgruppen mit ähnlich verlaufenden Überlebenskurven wurden in Stadiengruppen zusammengefasst und diese erneut unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode analysiert, wobei auch überprüft wurde, ob sich die Überlebenskurven der Stadiengruppen signifikant voneinander unterscheiden.

Im **Vergleich des neu entwickelten M-SOR-Scores mit den etablierten Originalscores** wurde die prognostische Aussagekraft der jeweiligen Modelle anhand der statistischen Bewertungskriterien AIC (Akaike Information Criterion) und c-Index (Concordance Index) in eine Rangfolge gelistet. Der AIC ist eine Maßzahl zum Vergleich alternativer Spezifikationen von Regressionsmodellen, wobei ein kleinerer AIC-Wert einem besseren Modell entspricht [176]. Der c-Index spiegelt den prozentualen Anteil der Konkordanten an den auswertbaren Patientenpaaren wieder [177]. Als konkordant werden zwei Patienten dann bezeichnet, wenn der Patient mit der günstigeren Prognose auch tatsächlich länger lebt als der Patient mit der schlechteren Prognose. Zensierte Patienten können dabei nicht berücksichtigt werden. Je größer der c-Index-Wert, desto besser ist die diskriminatorische Trennschärfe des Modells.

Um eine externe Validierung zu simulieren, wurde das Bootstrap-Resampling-Verfahren auf den M-SOR-Score angewandt [178]. Hierbei werden aus dem ursprünglichen Kollektiv durch zufällige Auswahl der enthaltenen Patienten neue Kollektive mit gleicher Anzahl an Probanden, aber anderer Zusammensetzung gebildet. Auf diese Weise entstehen Stichproben, welche die Patienten des Originalkollektivs sowohl mehrmals als auch gar nicht enthalten können. Anschließend wurde die Berechnung des c-Index für den neu entwickelten Score in jedem einzelnen der so erstellten 200 Bootstrap-Kollektive wiederholt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

#### 5.1.1 Demografische Parameter

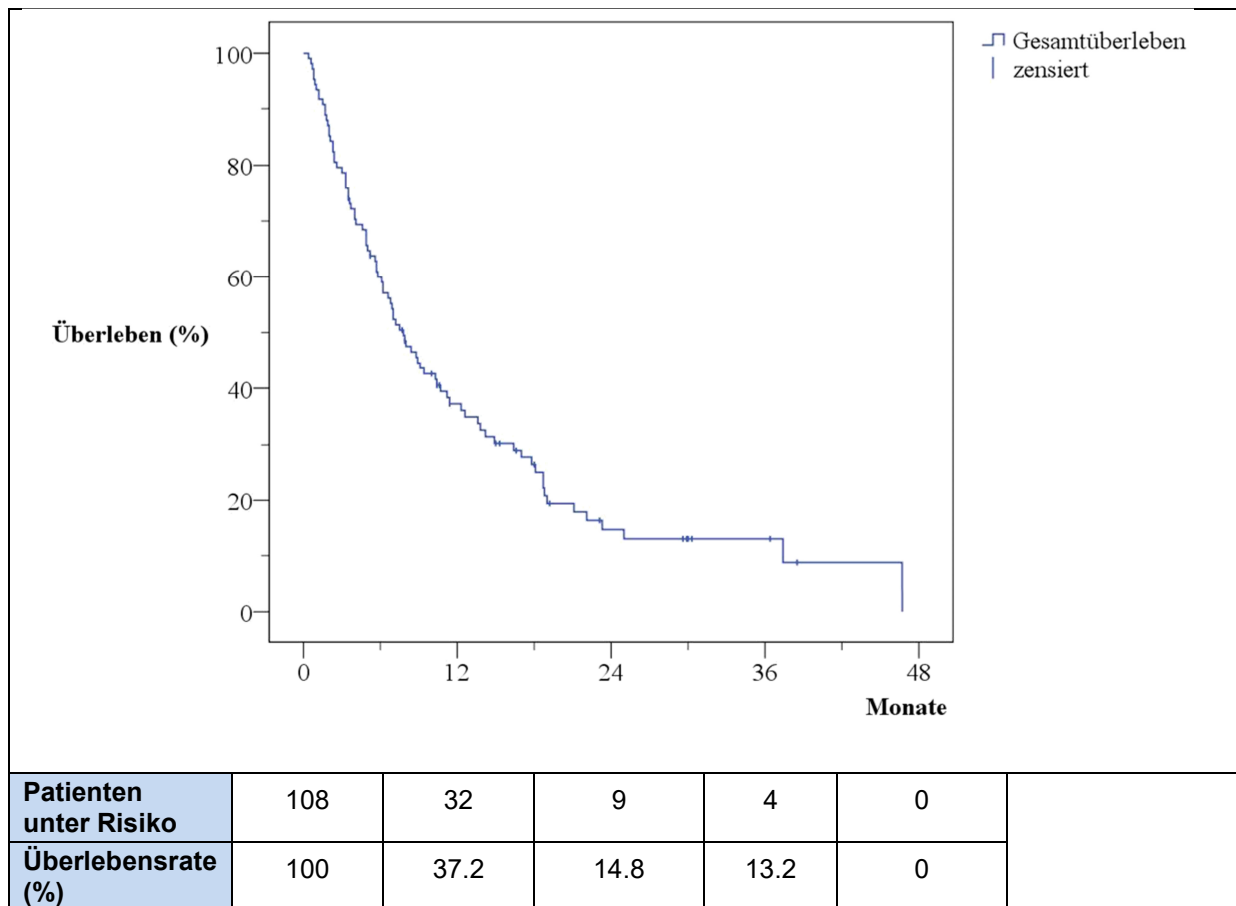
Bei einer Gesamtzahl von 111 Patienten waren 85.6% der Patienten männlich und 14.4% weiblich. Das mediane Alter zu Beginn der Sorafenib-Therapie lag bei 69.2 Jahren. Am Ende des Beobachtungszeitraums waren 77.5% Patienten verstorben, 19.8% lebten noch, bei 2.7% (n = 3) Patienten konnte der Überlebensstatus nicht ermittelt werden (Tab 14).

Merkmal	Einheit	Wert
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	n (%)	16 (14.4)
männlich	n (%)	95 (85.6)
<b>Alter bei Beginn der Sorafenib-Therapie (in Jahren)</b>		
Gesamtkollektiv	Median (Jahre) Spannweite (Jahre)	69.2 29.6-85.4
▪ Frauen	Median (Jahre) Spannweite (Jahre)	68.1 30.5-77.5
▪ Männer	Median (Jahre) Spannweite (Jahre)	69.2 29.6-85.4
<b>Überlebenszeit (in Monaten)</b>		
Gesamtkollektiv	Median Spannweite	7.8 0.4-46.7
▪ lebend (zensiert)	n (%)	22 (19.8)
○ nach ED	Median Spannweite	30.2 5.9-64.3
○ nach Start Sorafenib	Median Spannweite	15.2 3.5-38.5
▪ verstorben	n (%)	86 (77.5)
○ nach ED	Median Spannweite	9.7 0.6-66.6
○ nach Start Sorafenib	Median Spannweite	6.0 0.4-46.7
▪ unbekannt	n (%)	3 (2.7)

**Tab. 14:** Demografische Parameter

Die mediane Überlebenszeit nach Beginn der Therapie mit Sorafenib betrug im Gesamtkollektiv 7.8 Monate (95%-Konfidenzintervall 6.1-10.4 Monate), wobei die

geringste Überlebenszeit bei 0.4 Monaten und die höchste bei 46.7 Monaten lag. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug 37.2%, nach 2 Jahren lebten noch 14.8% und nach 3 Jahren noch 13.2% der Patienten (Abb. 3).



**Abbildung 3:** Kaplan-Meier-Kurve Gesamtkollektiv (n = 108)

### 5.1.2 Klinische Parameter

Chronischer Alkoholabusus war mit 37.8% die häufigste Ursache für die Entstehung des HCC und betraf somit mehr als jeden dritten Patienten. Bei 29.7% der Fälle konnte retrospektiv keine erkennbare klassische Ätiologie für den Tumor ermittelt werden (kryptogen). Es folgten die Infektionen mit HCV (12.6%) und HBV (6.3%). Mehr als ein Risikofaktor konnten bei 8 Patienten identifiziert werden, die häufigsten Kombinationen waren mit je 2.7% das Vorliegen einer HBV-HCV-Mischinfektion sowie eines Alkoholabusus bei gleichzeitiger Infektion mit HBV (Tab. 15).

Ätiologie	Fälle (n)	Wert (%)
Alkohol	42	37.8
kryptogen	33	29.7
HCV	14	12.6
HBV	7	6.3
andere	7	6.3
▪ hereditäre Hämochromatose	4	
▪ Steatosis hepatis	2	
▪ toxische Leberschädigung	2	
HCV und HBV	3	2.7
Alkohol und HBV	3	2.7
Alkohol und HCV	1	0.9
Alkohol und HCV und HBV	1	0.9

**Tab. 15:** Ätiologie des HCC

Ein Diabetes mellitus war bei 39 (34.2%) der 111 Patienten diagnostiziert, davon hatten 38 einen Typ 2- und nur ein Patient einen Typ 1-Diabetes.

Der BMI lag bei 32 (28.8%) Patienten im Normbereich. Nur bei einem Patienten war der BMI < 20, während 77 (69.3%) einen BMI > 25 aufwiesen (Tab. 16).

Risikofaktoren	Fälle (n)	Wert (%)
<b>Diabetes mellitus</b>	(n = 111)	
▪ kein Diabetes mellitus	72	64.9
▪ Typ 1	1	0.9
▪ Typ 2	38	34.2
<b>BMI</b>	(n = 110)	
▪ Untergewicht (< 20)	1	0.9
▪ Normalgewicht (20-24)	32	28.8
▪ Übergewicht (25-30)	51	45.9
▪ Adipositas (> 30)	26	23.4

**Tab. 16:** Weitere HCC-Risikofaktoren

Die Patientengruppe, für welche retrospektiv keine erkennbare Ursache für die Entstehung des HCC (kryptogen, 29.7%) erhoben werden konnte, wurde nochmals gesondert auf eine mögliche Häufung der Risikofaktoren Übergewicht und Diabetes mellitus überprüft. Im Vergleich zu den Patienten mit definierter Tumorätiologie konnte allerdings kein vermehrtes Auftreten eines erhöhten BMI oder eines Diabetes mellitus nachgewiesen werden (Tab. 17).

Ätiologie	Fälle (n)	Wert (%)
<b>kryptogen</b>	33	
▪ Diabetes mellitus		
○ kein Diabetes mellitus	21	63.6
○ Typ 1	0	-
○ Typ 2	12	36.4

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BMI <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 20</li> <li>○ 20-24</li> <li>○ 25-30</li> <li>○ &gt; 30</li> </ul> </li> </ul>	0 8 23 1	- 24.2 69.7 3
<b>definiert</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kein Diabetes mellitus</li> <li>○ Typ 1</li> <li>○ Typ 2</li> </ul> </li> <li>▪ BMI <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 20</li> <li>○ 20-24</li> <li>○ 25-30</li> <li>○ &gt; 30</li> </ul> </li> </ul>	78  51 1 26  1 23 40 14	  65.4 1.3 33.3  1.3 29.5 51.3 17.9

**Tab. 17:** Korrelation kryptogene Ursache HCC mit Diabetes mellitus und BMI

Während bei 20.7% der HCC-Erkrankten im vorliegenden Kollektiv keine Schädigung des Lebergewebes nachweisbar war, lag basierend auf radiologischen oder pathologischen Untersuchungsbefunden bei insgesamt 77.5% der Patienten eine Leberzirrhose vor. Davon konnten 34.2% dem Child-Pugh Stadium A zugeordnet werden, für 27% ergab sich ein Stadium B und 12.6% der mit Sorafenib behandelten Patienten wiesen zu Therapiebeginn ein Child-Pugh Stadium C auf. In der Auswertung nach Kaplan-Meier ergab sich in Bezug auf die Überlebenszeit kein Unterschied ( $p = 0.950$ ) zwischen Patienten ohne Leberzirrhose und solchen mit Leberzirrhose im Child-Pugh A, sodass die beiden Gruppen in der weiteren Datenanalyse zusammengefasst wurden. Symptome eines portalen Hypertonus waren bei zwei Drittel der Patienten nachweisbar, davon zeigten 19.8% Ösophagusvarizen und 1.8% eine Splenomegalie mit Thrombozytenzahlen  $< 100.000/\mu\text{l}$ . Bei 11 Patienten konnten andere Hinweise wie eine portal-hypertensive Gastropathie oder vermehrte Kollateralkreisläufe in der Bildgebung identifiziert werden. Auf 31.5% der Patienten traf mehr als nur eine der genannten Diagnosen zu. Aszites war bei insgesamt 43.2% der Patienten vorhanden, dagegen war das Auftreten einer HE mit nur 18% deutlich seltener. Eine Pfortaderthrombose war in 44.1% der Fälle nachweisbar, jeder zweite Befund entsprach hierbei einem vollständigen Verschluss der V. portae. Insgesamt präsentierten sich 83.7% der HCC-Patienten bei Therapiebeginn mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1 (Tab. 18).

<b>Merkmal</b>	<b>Fälle (n)</b>	<b>Wert (%)</b>
<b>Leberschädigung</b>		
▪ nicht vorhanden	23	20.7
▪ Leberzirrhose	86	77.5
○ Child-Pugh A	38	34.2
○ Child-Pugh B	30	27.0
○ Child Pugh C	14	12.6
▪ Steatosis hepatis	2	1.8
<b>Portale Hypertension</b>		
▪ nicht vorhanden	41	36.9
▪ vorhanden	70	63.0
○ nur Ösophagusvarizen	22	19.8
○ nur Splenomegalie + Thrombozyten < 100.000/μl	2	1.8
○ nur andere Hinweise auf portale Hypertension	11	9.9
○ Kombination	35	31.5
<b>Aszites</b>		
▪ nicht vorhanden	63	56.8
▪ leicht	27	24.3
▪ schwer	21	18.9
<b>HE</b>		
▪ nicht vorhanden	91	82.0
▪ leicht	19	17.1
▪ schwer	1	0.9
<b>Pfortaderthrombose</b>		
▪ nicht vorhanden	62	55.9
▪ Teilthrombose	25	22.5
▪ vollständige Thrombose	24	21.6
<b>ECOG Performance Status</b>		
▪ 0	49	44.1
▪ 1	44	39.6
▪ 2	14	12.6
▪ 3	4	3.6

**Tab. 18:** Leberassoziierte Parameter und ECOG

### 5.1.3 Tumorassoziierte Parameter

Bei den 111 mit Sorafenib behandelten Patienten lag in 83.8% der Fälle ein Ersttumor vor. Eine histologische Sicherung erfolgte bei mehr als der Hälfte der HCC-Diagnosen. Davon wiesen 34% einen hochdifferenzierten (G1), 39.6% einen mäßig differenzierten (G2) und 26.4% einen wenig (G3) differenzierten Tumor auf. In 71.2% der Fälle konnten radiologisch mehr als 3 HCC-Knoten nachgewiesen werden, singuläre Knoten waren mit 13.5% wesentlich seltener. Bei 44.1% der Patienten betrug die Tumorlast  $\geq 50\%$  des Lebervolumens. Eine makroskopische



Infiltration in das Gefäßsystem wurde bildgebend bei 40.5% der Patienten diagnostiziert, während bei 35.1% Fernmetastasen vorhanden waren (Tab. 19).

<b>Merkmal</b>	<b>Fälle (n)</b>	<b>Wert (%)</b>
<b>Ersttumor</b>	93	83.8
<b>Rezidiv</b>	18	16.2
<b>Histologische Sicherung</b> nein/ ja	51/ 60	45.9/ 54.1
<b>Histologische Differenzierung</b>	(n = 53)	
▪ G1	18	34.0
▪ G2	21	39.6
▪ G3	14	26.4
▪ G4	0	0
<b>Anzahl Tumorknoten</b>		
▪ 1	15	13.5
▪ 2	12	10.8
▪ 3	5	4.5
▪ > 3	79	71.2
<b>Tumorbefall</b> < 50%/ ≥ 50%	62/ 49	55.9/ 44.1
<b>Tumorausdehnung nach BCLC-Kriterien</b>		
▪ 1 Knoten < 2 cm	0	0
▪ 3 Knoten < 3 cm bzw. 1 Knoten < 5 cm	4	3.6
▪ multifokal	31	27.9
▪ Pfortaderinfiltration, N1, M1	76	68.5
<b>Makroskopische Gefäßinfiltration</b> nein/ ja	66/ 45	59.5/ 40.5
<b>Lymphknoten &gt; 1 cm</b> nein/ ja	54/ 57	48.6/ 51.4
<b>Fernmetastasen</b> nein/ ja	72/ 39	64.9/ 35.1

**Tab. 19:** Tumorassoziierte Parameter

#### 5.1.4 Laborchemische Parameter

Die vor Beginn der Therapie mit Sorafenib bestimmten Laborparameter wurden eingeteilt in Minimum, Maximum, Quartile, den Median sowie die 95%-Perzentile. Obwohl die Mehrzahl der Laborwerte im Median einem leichtgradig pathologischen Wert entsprachen, kann die durchschnittliche Leberfunktion der Patienten im vorliegenden Kollektiv als kompensiert bezeichnet werden. Innerhalb des physiologischen Referenzbereichs befanden sich neben Kreatinin als Nierenfunktionsparameter (Normalwert 0.5-1.2 mg/dl, Median 1.0 mg/dl), Albumin als Lebersyntheseparameter (Normalwert 3.5-5.0 g/dl, Median 3.7 g/dl) und LDH

(Referenzbereich  $\leq 250$  U/l, Median 238 U/l) auch die beiden Gerinnungsparameter Thrombozyten (Normalwert 150-400 T/ $\mu$ l, Median 158 T/ $\mu$ l) und Quick (Normalwert 70-130, Median 85) bzw. INR (Normalwert 0.8-1.2, Median 1.1). Eine nur leichte Abweichung von den im KUM verwendeten Grenzwerten zeigte sich unter anderem für den Entzündungsmarker CRP (Normalwert  $\leq 0.5$  mg/dl, Median 1.5 mg/dl), den Leberfunktionsparameter Bilirubin (Normalwert  $< 1.0$  mg/dl, Median 1.2 mg/dl) sowie für die beiden Transaminasen GOT und GPT (Normalwert  $\leq 50$  U/l, Median 83 bzw. 52 U/l) als Indikatoren für eine Schädigung der Leberzellen. Eine moderate Erhöhung ließ sich für die beiden Leberwerte GGT (Normalwert  $\leq 60$  U/l, Median 257.5 U/l) und AP (Normalwert 40-130 U/l, Median 189 U/l) nachweisen. Das als Tumormarker für das HCC etablierte AFP war zu Beginn der Einnahme von Sorafenib im Median bereits deutlich über den Normalwert von  $\leq 15$  ng/ml angestiegen (Median 173 ng/ml), wobei als Maximum ein Wert von 269.000 ng/ml verzeichnet wurde (Tab. 20).

Laborparameter	n	Min.	untere Quartile	Median	obere Quartile	95ste P.	Max.
Kreatinin (mg/dl)	109	0.5	0.9	1.0	1.2	2.0	3.2
Ferritin (ng/ml)	55	12	102	316*	692	1807.4	1929
CRP (mg/dl)	109	0.1	0.6	1.5*	4.2	10.9	21.9
Albumin (g/dl)	107	1.9	3.2	3.7	4.2	4.7	4.8
Bilirubin (mg/dl)	110	0.3	0.9	1.2*	1.9	3.9	38.0
GOT/ AST (U/l)	105	16	56	83*	115	270.1	484
GPT/ ALT (U/l)	110	11.0	34.8	52.0*	74.3	195.2	498.0
GGT (U/l)	110	22.0	151.0	257.5*	471.3	1273.9	2762.0
AP (U/l)	109	54.0	134.5	189.0*	283.0	695.5	1870.0
LDH (U/l)	99	52	203	238	279	415.0	1967
Ammoniak ( $\mu$ mol/l)	31	29.0	38.0	52*	66	88.0	88.0
Hb (g/dl)	111	8.2	11.0	12.3*	13.9	15.8	122.0
Thrombozyten (T/ $\mu$ l)	111	33	109	158	219	418.4	837
Quick (%)	111	26	70	85	95	110	135
INR	111	0.8	1.0	1.1	1.2	1.5	2.6
AFP (ng/ml)	110	1.6	11.5	173.0*	2052.5	87307.0	269000.0

**Tab. 20:** Laborchemische Parameter vor Beginn der Sorafenib-Therapie

(\* = Median liegt außerhalb der Normalwerte)

### 5.1.5 Therapieassoziierte Parameter

Mit 45% war die Medikation mit Sorafenib in dem vorliegenden Kollektiv die am häufigsten gewählte Primärtherapie des HCC nach dessen Erstdiagnose, somit war fast die Hälfte der Patienten vor Beginn der Sorafenib-Einnahme therapienaiv. An zweiter Stelle rangierte die TACE als HCC-Ersttherapie mit 42.3%. Deutlich seltener wurde bei den später mit Sorafenib behandelten Patienten primär eine SIRT (9.9%), RFA (1.8%) oder PEI (0.9%) angewandt (Tab. 21).

Primärtherapie	Fälle (n)	Wert (%)
Sorafenib	50	45.0
TACE	47	42.3
SIRT	11	9.9
RFA	2	1.8
PEI	1	0.9

**Tab. 21:** HCC-Primärtherapie

Bei 19 (16.2%) Patienten wurde nicht ein erstmalig diagnostiziertes HCC mit Sorafenib behandelt, sondern ein nach kurativem Therapieversuch erneut aufgetretenes Rezidiv. In diesen Fällen stellte die chirurgische Resektion mit 47.4% die häufigste Primärtherapie dar (Tab. 22).

bei Rezidiv: Primärtherapie des Ersttumors	Fälle (n)	Wert (%)
Resektion	9	47.4
RFA	2	10.5
TACE + RFA	4	21.1
TACE + Resektion	1	5.3
TACE + Transplantation	1	5.3
TACE + RFA + Resektion	1	5.3
TACE + Resektion + Transplantation	1	5.3

**Tab. 22:** Bei Rezidiv: HCC-Primärtherapie des Ersttumors

55% der Patienten des vorliegenden Kollektivs waren vor Beginn der Sorafenib-Einnahme im Verlauf ihrer Erkrankung je nach Tumorstadium und Ansprechen bereits mit einer oder mehreren anderen Therapiemodalitäten behandelt worden. Dabei spielte die TACE als minimalinvasive interventionelle Behandlung die größte Rolle: 34.2% der Erkrankten waren ausschließlich mit TACE und weitere 10.8% mit TACE und einer weiteren Therapie behandelt worden. Die alleinige vorherige Anwendung einer SIRT (8.1%) oder einer RFA (1.8%) war dagegen bei nur wenigen Patienten erfolgt (Tab. 23).

Therapie vor Sorafenib	Fälle (n)	Wert (%)
keine	50	45.0
TACE	38	34.2
SIRT	9	8.1
RFA	2	1.8
TACE + SIRT/ + RFA/ + PEI	3/ 5/ 1	2.7/ 4.5/ 0.9
TACE + Chemotherapie	2	1.8
TACE + Sunitinib	1	0.9

**Tab. 23:** Therapie vor Sorafenib

Nach Beendigung der Sorafenib-Einnahme wurde eine Mehrzahl der Patienten (60.4%) nur noch symptomatisch behandelt. Bei weiteren 16.2% wurde ein breites Spektrum an Therapiemodalitäten in palliativer Absicht eingesetzt. Als Chemotherapie kamen Gemcitabine und Oxaliplatin bzw. Capecitabin zur Anwendung. Bei 13 (11.7%) Patienten konnte die nach Sorafenib folgende Behandlung retrospektiv nicht mehr ermittelt werden. Ebenso viele Patienten hatten die Sorafenib-Therapie zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch nicht abgebrochen (Tab. 24).

Therapie nach Sorafenib	Fälle (n)	Wert (%)
keine bzw. Best supportive care	67	60.4
Sunitinib	3	2.7
Axitinib	3	2.7
Bevacizumab + Erlotinib	3	2.7
Pravastatin	3	2.7
Chemotherapie	1	0.9
TACE	1	0.9
TACE + RFA	1	0.9
TACE + Bevacizumab/ Erlotinib	1	0.9
Chemotherapie + Sunitinib	1	0.9
Chemotherapie + Bevacizumab + Erlotinib	1	0.9
unbekannt	13	11.7

**Tab. 24:** Therapie nach Sorafenib

### 5.1.6 Sorafenib-assoziierte Parameter

In dem vorliegenden Kollektiv bekamen 50 (45%) der insgesamt 111 Patienten Sorafenib als 1st-Line Therapie, davon wurde bei 32 (64%) Patienten neben Sorafenib keine weitere Therapie eingesetzt. 46 (41.4%) Patienten erhielten Sorafenib als 2nd-Line und 15 (13.5%) als 3rd-Line Therapie (Tab. 25).

Sorafenib war:	Fälle (n)	Wert (%)
1st-Line Therapie		
▪ ausschließlich Sorafenib	32	28.8
▪ andere Therapie im weiteren Verlauf	18	16.2
▪ insgesamt	50	45.0
2nd-Line Therapie	46	41.4
3rd-Line Therapie	15	13.5

**Tab. 25:** Therapiefolge in Bezug auf Sorafenib

Die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Primärtherapie und dem Beginn der Behandlung mit Sorafenib betrug im Mittel 6.2 Monate (Median 1.4 Monate, Spannweite 0-46.3 Monate).

Als Anfangsdosis wurden mit 48.6% am häufigsten 800 mg (200 mg, 2-0-2) gewählt, gefolgt von der auf 400 mg (200 mg, 1-0-1 bzw. 2-0-0) reduzierten Dosis (37.8%). Eine Veränderung der Dosis im Verlauf der Therapie wurde bei 51 (45.9%) Patienten vorgenommen. Davon erfolgte bei 13 (25.5%) Patienten mit initial reduzierter Dosis aufgrund guter Verträglichkeit eine Dosissteigerung. Gründe für eine Senkung der ursprünglichen Dosis waren unter anderem das Auftreten von Nebenwirkungen wie ein Anstieg des Bilirubin (13.7%), Diarrhoe (11.8%) oder Hand-Fuß-Syndrom (9.8%). Auf 17.6% der Patienten traf eine Kombination aus den genannten Ursachen zu.

Sorafenib wurde im Mittel 5.9 Monate eingenommen. Der Median betrug 3.7 Monate und die Spannweite 0.1-34 Monate. 25.2% der Patienten unterbrachen die Medikation vorübergehend, der zeitliche Median lag bei 0.3 Monaten. Auch hier waren der Grund häufig Nebenwirkungen wie Diarrhoe (17.9%), Hand-Fuß-Syndrom (14.3%) und Bilirubin-Anstieg (14.3%). "Andere" (50%) Ursachen waren eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Infekte, Operationen und die Prävention von Wundheilungsstörungen, Thrombozytopenie, medikamenten-induzierte Pankreatitis und erhöhte Nierenwerte.

Bei 23% der Patienten wurde die Sorafenib-Einnahme aufgrund eines radiologischen oder klinischen Progresses des HCC beendet. Nebenwirkungen wurden in 26% der Fälle als Abbruchgrund angegeben. Hauptursache war ein Anstieg des Bilirubin (39.4%), gefolgt von schwerer Fatigue (9.1%), Diarrhoe (6.1%), Hand-Fuß-Syndrom (6.1%) oder anderem (18.2%). Eine Kombination aus mehreren Abbruchgründen trat bei 21.1% der Patienten auf. Ein Viertel der Patienten (25%) nahm Sorafenib bis zu ihrem Tod ein (Tab. 26).

Charakteristika der Therapie mit Sorafenib		Fälle (n)	Wert (%)
<b>Zeitspanne zwischen Beginn Primärtherapie und Beginn Sorafenib-Therapie</b> (n = 111)			
	Median (Monate)		1.4
	Spannweite (Monate)		0-46.3
<b>Startdosis</b> (n = 111)			
200 mg 2-0-2		54	48.6
200 mg 1-0-1 oder 2-0-0		42	37.8
200 mg 1-0-0		11	9.9
200 mg 2-0-1		3	2.7
200 mg 2-0-0 jeden 2. Tag		1	0.9
<b>Dosisveränderung im Therapieverlauf</b> (n = 111)			
nein/ ja/ unbekannt		55/ 51/ 5	49.5/ 45.9/ 4.5
<b>Grund für die Dosisveränderung im Therapieverlauf</b> (n = 51)			
Dosissteigerung aufgrund guter Verträglichkeit		13	25.5
Dosisreduktion ( <i>nachfolgend aufgrund von:</i> )		38	34.2
▪ Bilirubin-Anstieg		7	13.7
▪ Diarrhoe		6	11.8
▪ Hand-Fuß-Syndrom		5	9.8
▪ Übelkeit, Erbrechen, Appetit-/ Gewichtsverlust		2	3.9
▪ Fatigue		2	3.9
▪ andere		7	13.7
▪ Kombination aus den oben genannten		9	17.6
<b>Dauer der Sorafenib-Therapie</b> (n = 100)			
	Median (Monate)		3.7
	Spannweite (Monate)		0.1-34.0
<b>Unterbrechung im Therapieverlauf</b> (n = 111)			
nein/ ja/ unbekannt		71/ 28/ 12	64.0/ 25.2/ 10.8
<b>Dauer der Unterbrechung im Therapieverlauf</b> (n = 25)			
	Median (Monate)		0.3
	Spannweite (Monate)		0.1-32.8
<b>Grund der Unterbrechung im Therapieverlauf</b> (n = 28)			
Diarrhoe		5	17.9
Hand-Fuß-Syndrom		4	14.3
Bilirubin-Anstieg		4	14.3
Hypertonie		1	3.6
andere		14	50.0
<b>Abbruchgrund</b> (n = 100)			
Nebenwirkungen		26	26.0
Tod		25	25.0
Progress		23	23.0
andere		17	17.0
Progress + Nebenwirkungen		9	9.0

**Tab. 26:** Charakteristika der Therapie mit Sorafenib

Diarrhoe und Fatigue zählten mit je 43.2% zu den häufigsten unter Therapie mit Sorafenib aufgetretenen Nebenwirkungen. 14.4% der Patienten entwickelten ein Hand-Fuß-Syndrom. Andere dermatologische Krankheitsbilder wie ein Exanthem

(6.3%), Juckreiz (8.1%) oder Haarausfall (7.2%) zeigten sich seltener. Gesteigerte Blutdruckwerte wurden bei 18.9% der Patienten dokumentiert, eine vermehrte Blutungsneigung wurde in 14.4% der Fälle berichtet. Ein Drittel (33.3%) der Patienten verlor während der Behandlungszeit an Körpergewicht, während nur 18.9% einen verminderten Appetit und 12.6% Übelkeit bzw. Erbrechen angaben. Des Weiteren konnten verschiedene laborchemische Veränderungen beobachtet werden. So verursachte die Sorafenib-Einnahme bei 18.9% der Patienten einen Anstieg des Bilirubin im Serum. Eine Leukozytopenie trat in 9.9% der Fälle auf, während sich bei 8.1% der Erkrankten eine Thrombozytopenie entwickelte. Anhand eines steigenden TSH-Wertes wurde im Verlauf der Sorafenib-Therapie bei 11.7% der Patienten eine Hypothyreose diagnostiziert (Tab. 27).

Nebenwirkungen	Fälle (n)	Wert (%)
<b>Diarrhoe:</b> ja/ nein	48/ 63	43.2/ 56.7
▪ leicht	10	20.8
▪ mittel	20	41.7
▪ schwer	18	37.5
<b>Fatigue:</b> ja/ nein	48/63	43.2/ 56.7
▪ leicht	6	12.5
▪ mittel	21	43.8
▪ schwer	22	45.8
<b>Gewichtsverlust:</b> ja/ nein	37/ 74	33.3/ 66.7
<b>Hypertonie:</b> ja/ nein	21/ 90	18.9/ 81.1
<b>Appetitminderung:</b> ja/ nein	21/ 90	18.9/ 81.1
<b>Hand-Fuß-Syndrom:</b> ja/ nein	16/ 95	14.4/ 85.6
<b>Blutungen:</b> ja/ nein	16/ 95	14.4/ 85.6
<b>Übelkeit/ Erbrechen:</b> ja/ nein	14/97	12.6/ 87.4
<b>Juckreiz:</b> ja/ nein	9/ 102	8.1/ 91.9
<b>Haarausfall:</b> ja/ nein	8/ 103	7.2/ 92.8
<b>Exanthem:</b> ja/ nein	7/ 104	6.3/ 93.7
<b>Heiserkeit:</b> ja/ nein	7/ 104	6.3/ 93.7
<b>Mundtrockenheit:</b> ja/ nein	3/ 108	2.7/ 97.3
<b>Anstieg Bilirubin:</b> ja/ nein	21/ 11	18.9/ 9.9
nicht bestimmt/ schon vorher erhöht	11/ 68	9.9/ 61.3
<b>Leukozytopenie:</b> ja/ nein	11/ 74	9.9/ 66.7
nicht bestimmt/ schon vorher erniedrigt	11/ 15	9.9/ 13.5
<b>Thrombozytopenie:</b> ja/ nein	9/ 34	8.1/ 30.6
nicht bestimmt/ schon vorher erniedrigt	13/ 55	11.7/ 49.5
<b>Hypothyreose:</b> ja/ nein	13/ 64	11.7/ 57.7
nicht bestimmt/ TSH schon vorher erhöht	16/ 18	14.4/ 16.2

**Tab. 27:** Nebenwirkungen unter Sorafenib-Therapie

## 5.2 Häufigkeitsverteilung nach Originalscores

Das vorliegende Kollektiv mit insgesamt 111 Patienten wurde entsprechend der Kriterien der Originalscores ausgewertet.

Bei der Einteilung nach dem Child-Pugh-Score konnten 36.9% der Patienten dem Stadium A zugeordnet werden, 29.7% befanden sich im Stadium B, während sich für 12.6% der mit Sorafenib therapierten Personen eine Leberzirrhose Child-Pugh C ergab. Jeder fünfte Patient (20.7%) im vorliegenden Kollektiv zeigte dagegen keine Zeichen einer Leberzirrhose (Tab. 28).

Child-Pugh	keine Leberzirrhose	A	B	C
Fälle (n)	23	41	33	14
Wert (%)	20.7	36.9	29.7	12.6

**Tab. 28:** Häufigkeitsverteilung Child-Pugh Score

Die Mehrzahl der Patienten (62.2%) präsentierte sich zu Beginn der Sorafenib-Therapie mit einem TNM-Stadium IV. In 27% der Fälle wurde ein TNM-Stadium III diagnostiziert, die Tumorstadien I und II waren nur mit einem geringen Anteil vertreten (Tab. 29).

TNM	I	II	III	IV
Fälle (n)	2	10	30	69
Wert (%)	1.8	9.0	27.0	62.2

**Tab. 29:** Häufigkeitsverteilung TNM-Klassifikation

65.8% der Patienten wiesen zu Beginn der Sorafenib-Therapie ein Okuda-Stadium II auf, es folgte mit 30.6% die Gruppe im Stadium I nach Okuda, während das Okuda-Stadium III mit 3.6% nur eine Minderheit der Patienten betraf (Tab. 30).

Okuda	I	II	III
Fälle (n)	34	73	4
Wert (%)	30.6	65.8	3.6

**Tab. 30:** Häufigkeitsverteilung Okuda-Score

Die Einteilung anhand des CLIP-Score ergab für 28.8% der Patienten eine Summe von 4 oder mehr Punkten, wobei ein vergleichbarer Anteil mit je 29.7% und 25.2% die Kriterien für 2 bzw. 3 Punkte erfüllte. Bei 14.4% der Erkrankten ergab sich nur ein Punkt (Tab. 31).



<b>CLIP</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>≥ 4</b>
Fälle (n)	2	16	33	28	32
Wert (%)	1.8	14.4	29.7	25.2	28.8

**Tab. 31:** Häufigkeitsverteilung CLIP-Score

Mehr als zwei Drittel der Sorafenib-Patienten (67.6%) befand sich entsprechend den Kriterien des BCLC-Scores im Stadium C, welches ein fortgeschrittenes HCC anzeigt und als Therapie der Wahl Sorafenib empfiehlt. Dagegen wiesen 16.2% der Erkrankten nach der BCLC-Einteilung zu Beginn der Sorafenib-Einnahme bereits das mit der Indikation zur rein symptomatischen Therapie verknüpfte Endstadium D auf. In 13.5% der Fälle ergab sich die Zuordnung zu dem mit der Empfehlung zur TACE einhergehenden BCLC-Stadium B. Das frühe Stadium A mit der Option auf eine kurative Therapie war mit 2.7% in dem vorliegenden Kollektiv von Patienten mit fortgeschrittenem HCC kaum vertreten. (Tab. 32).

<b>BCLC</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
Fälle (n)	3	15	75	18
Wert (%)	2.7	13.5	67.6	16.2

**Tab. 32:** Häufigkeitsverteilung BCLC-Score

Die Häufigkeitsverteilung anhand des GETCH-Scores wurde mit 73% von dem Stadium mit mittlerem Risiko dominiert. Die Stadien mit geringem und hohem Risiko waren mit jeweils 14.4% und 12.6% vertreten (Tab. 33).

<b>GETCH</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
Fälle (n)	16	81	14
Wert (%)	14.4	73.0	12.6

**Tab. 33:** Häufigkeitsverteilung GETCH-Score

Auch bei der Einteilung entsprechend des JIS-Scores konnte den meisten Patienten ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium zugewiesen werden. So errechnete sich für jeweils 43.2% der HCC-Patienten ein Punktwert von 3 und für 31.5% ein Punktwert von 4. In 15.3% ergab sich eine Summe von 2 Punkten, die Stadien mit den Punktwerten 0.1 und 5 spielten im vorliegenden Kollektiv dagegen nur eine untergeordnete Rolle (Tab. 34).

<b>JIS</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Fälle (n)	1	2	17	48	35	8
Wert (%)	0.9	1.8	15.3	43.2	31.5	7.2

**Tab. 34:** Häufigkeitsverteilung JIS-Score

Für die Klassifikation der Sorafenib-Patienten anhand des M-TACE-Score ergab sich für 44.1% der Erkrankten das Stadium III. 36.9% befanden sich zu Therapiebeginn im Stadium II, während 18.9% der Patienten das Stadium I aufwiesen (Tab. 35).

<b>M-TACE</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
Fälle (n)	21	41	49
Wert (%)	18.9	36.9	44.1

**Tab. 35:** Häufigkeitsverteilung M-TACE-Score

### 5.3 Kaplan-Meier-Analyse

Die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven beschränkt sich auf die Parameter, die einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigten (Tab. 36, 37).

Signifikante Parameter	p-Wert
Alter	0.046
Aszites	< 0.0001
Pfortaderthrombose	0.039
ECOG	0.012
Histologische Differenzierung	0.002
Tumorausdehnung nach BCLC-Kriterien	0.011
Tumorlast	< 0.0001
Gefäßinfiltration	0.030
Lymphknoten > 1 cm	0.028
CRP	0.039
Albumin	< 0.0001
Bilirubin	0.041
GOT	< 0.0001
GGT	0.043
AP	0.014
LDH	0.022
AFP	0.033

**Tab. 36:** Univariat signifikante Parameter bei Beginn der Sorafenib-Therapie

Nicht-signifikante Parameter	p-Wert
Geschlecht	0.769
Ätiologie HBV	0.186
Ersttumor vs. Rezidiv	0.700
virale vs. non-virale Ätiologie	0.526
Ernährungszustand (BMI)	0.642
Diabetes mellitus	0.642
Leberzirrhose	0.134
HE	0.401
Portale Hypertension	0.163
Anzahl Tumorknoten	0.254
Fernmetastasen	0.071
Kreatinin	0.459
Ferritin	0.989
GPT	0.419
Ammoniak	0.522
Anzahl der Thrombozyten	0.861
Quick	0.868
INR	0.974

**Tab. 37:** Univariat nicht-signifikante Parameter bei Beginn der Sorafenib-Therapie

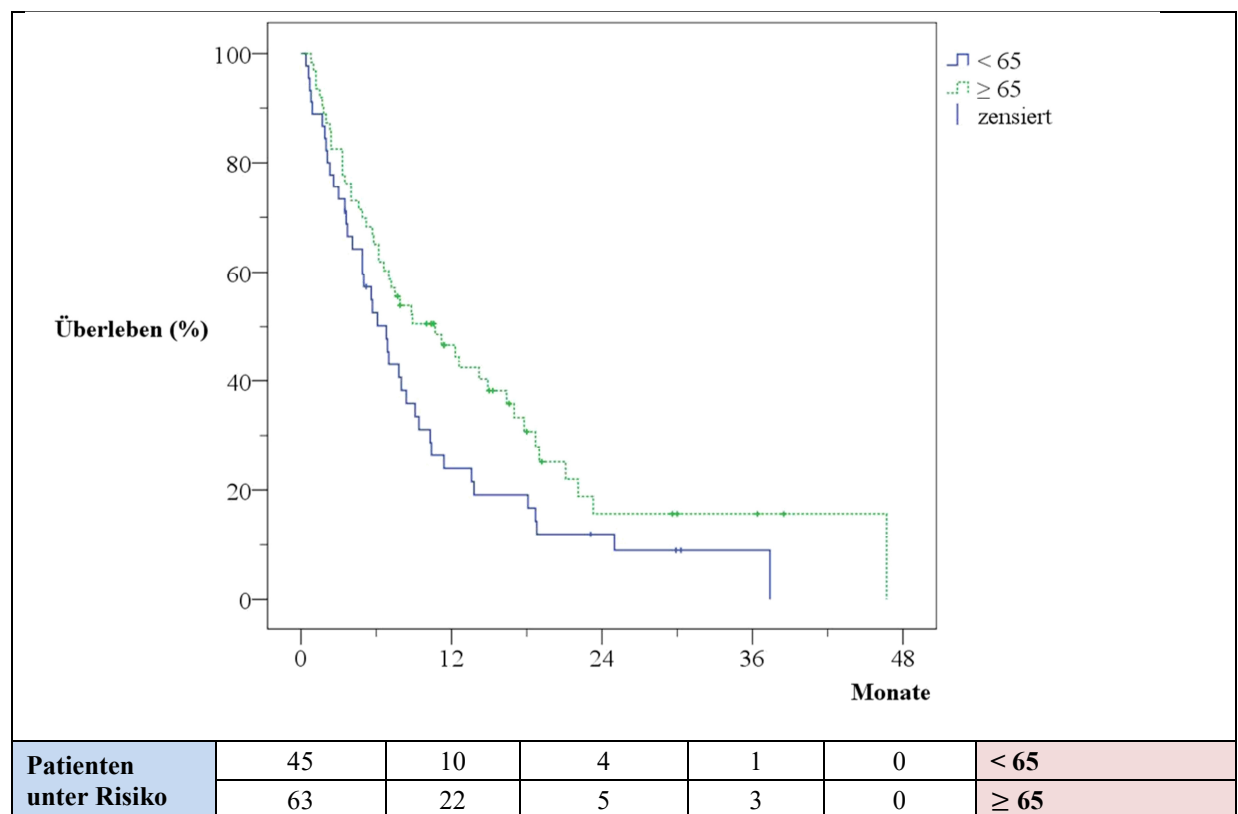
### 5.3.1 Demografische Parameter

#### 5.3.1.1 Alter

Patienten, die zu Beginn der Therapie mit Sorafenib 65 Jahre alt oder älter waren, überlebten signifikant länger als jüngere Patienten (10.7 vs. 6.8 Monate,  $p = 0.046$ ) (Tab.38, Abb. 4).

Alter (Jahre)	< 65	≥ 65
n	45	63
Median (Monate)	6.8	10.7
95%-KI	4.7-8.9	5.3-16.1
p-Wert gesamt	0.046	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	23.9	46.7
24 Monate	11.9	15.7
36 Monate	9.0	15.7

**Tab. 38:** Kaplan-Meier-Analyse Alter



**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Kurve Alter (n = 108,  $p = 0.046$ )

## 5.3.2 Klinische Parameter

### 5.3.2.1 Aszites

Das Vorhandensein von Aszites zum Zeitpunkt des Beginns der Medikation mit Sorafenib hatte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Patienten ohne Aszites lebten deutlich länger als Patienten mit leichtem bzw. schwerem Aszites (17 vs. 5 bzw. 4 Monate,  $p < 0.0001$ ), der Schweregrad zeigte dabei keine signifikante Auswirkung auf die Prognose (Tab. 39, Abb. 5).

Aszites	nein	leicht	schwer
n	60	27	21
Median (Monate)	17.0	5.0	4.0
95%-KI	8.1-25.9	0.0-11.1	2.4-5.6
p-Wert gesamt	< 0.0001		
nein vs. leicht	< 0.0001		
leicht vs. schwer	0.922		
Überlebensrate (%)			
12 Monate	55.1	17.8	14.3
24 Monate	27.6	0	0
36 Monate	24.5	0	0

Tab. 39: Kaplan-Meier-Analyse Aszites

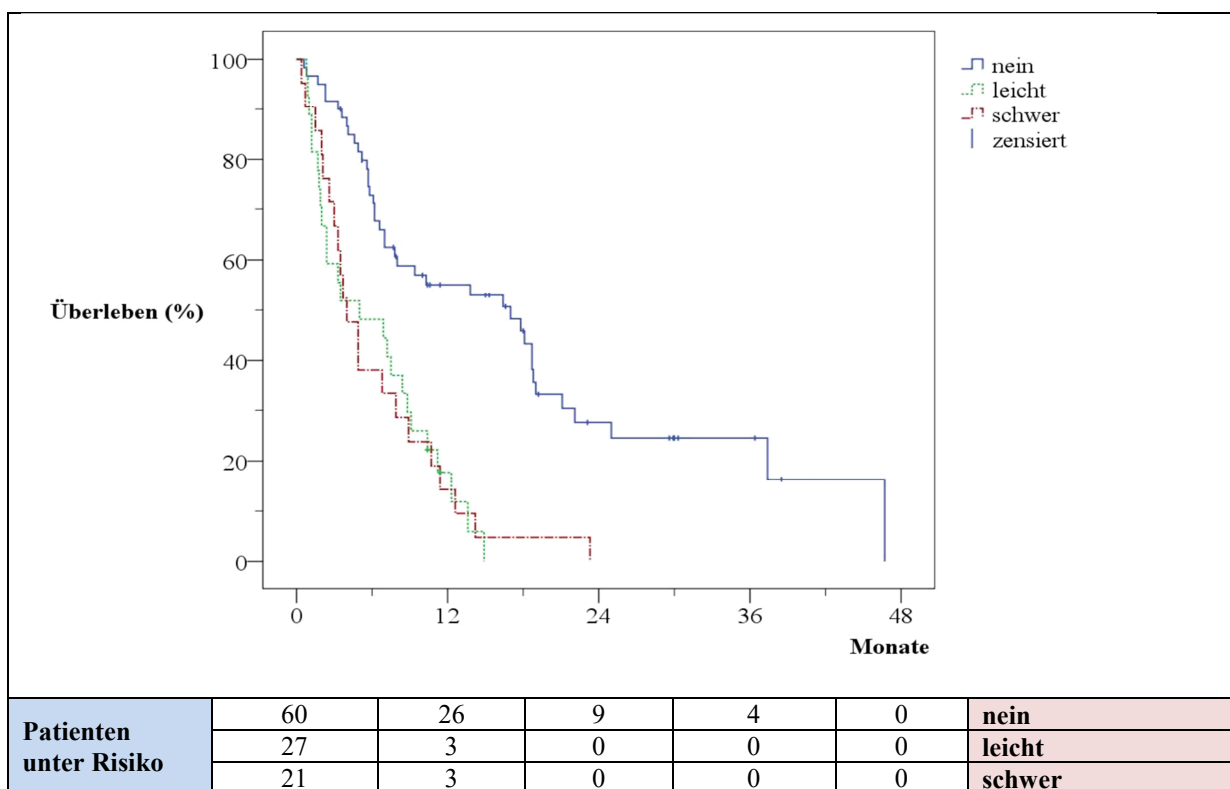


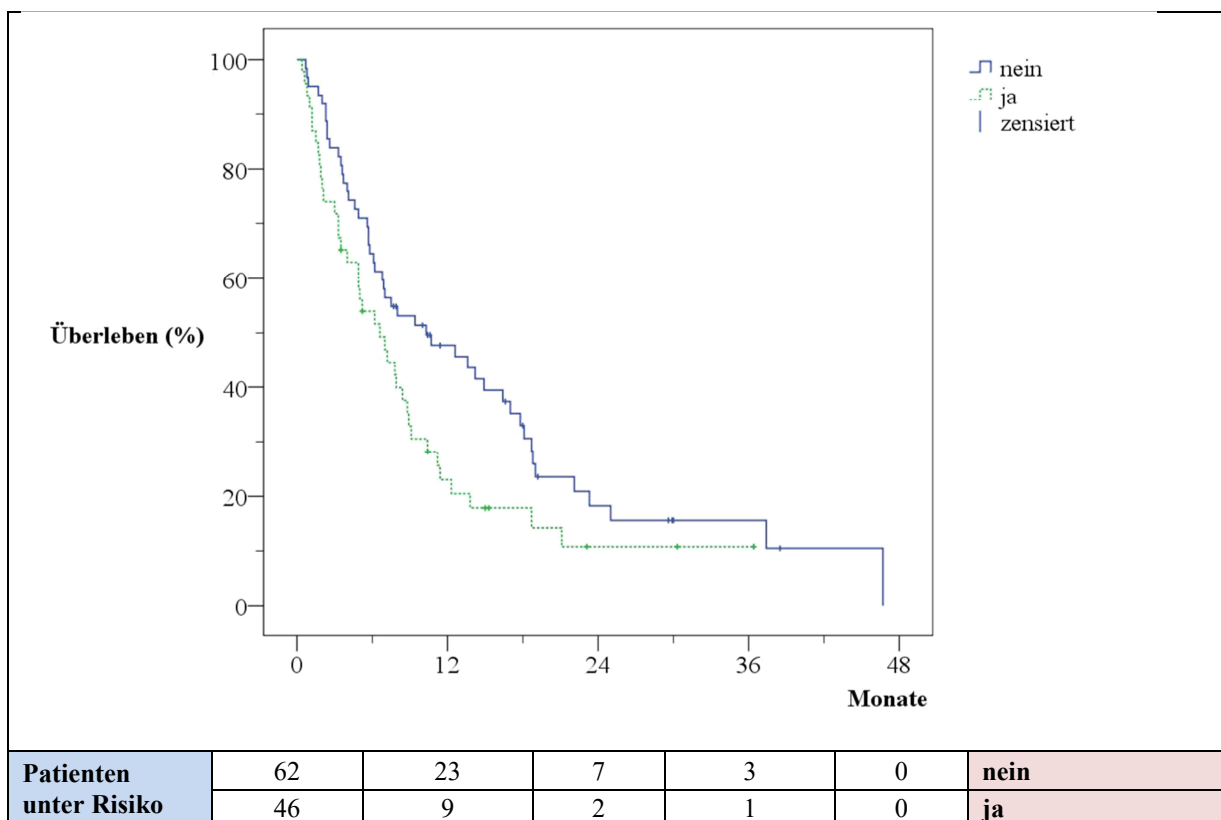
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve Aszites (n = 108,  $p < 0.0001$ )

### 5.3.2.2 Portalvenenthrombose

Patienten ohne Portalvenenthrombose hatten eine signifikant günstigere Prognose als Erkrankte mit Thrombose (10.3 vs. 6.6 Monate,  $p = 0.039$ ). Kein Unterschied ergab sich im Vergleich zwischen Patienten mit Teilthrombose und solchen mit Vollthrombose der Pfortader (Tab. 40, Abb. 6).

Portalvenenthrombose	nein	ja
n	62	46
Median (Monate)	10.3	6.6
95%-KI	3.9-16.7	3.8-9.4
p-Wert gesamt	0.039	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	47.7	23.0
24 Monate	18.3	10.8
36 Monate	15.7	10.8

**Tab. 40:** Kaplan-Meier-Analyse Portalvenenthrombose



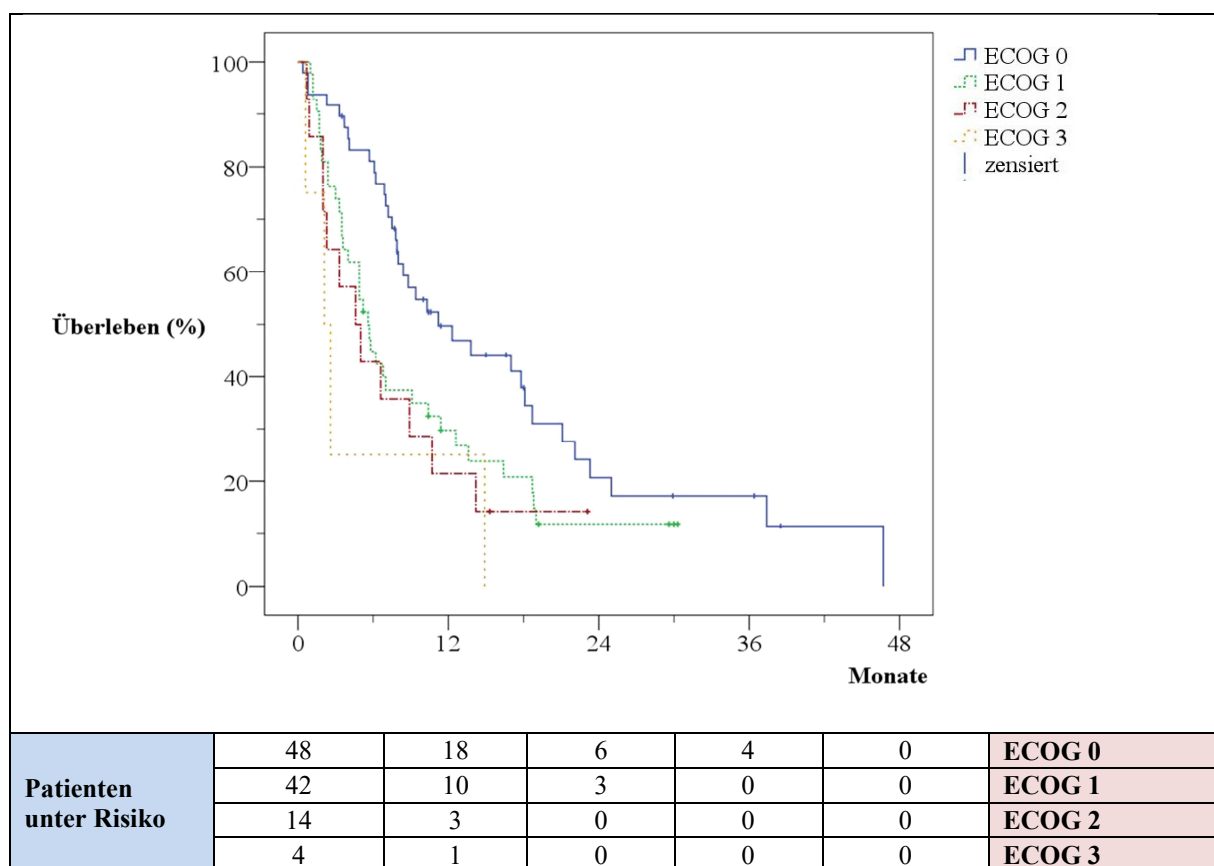
**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurve Portalvenenthrombose (n = 108,  $p = 0.039$ )

### 5.3.2.3 ECOG Performance Status

Die Überlebenszeiten der Gruppen mit ECOG 1-3 unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Allerdings zeigten Patienten mit ECOG 0 im Vergleich zu solchen mit ECOG 1 eine signifikant höhere Lebenserwartung (11.2 vs. 5.6 Monate,  $p = 0.020$ ). Bei der Gesamtbetrachtung hatte der ECOG Performance Status einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ( $p = 0.012$ ) (Tab. 41, Abb. 7).

ECOG	0	1	2	3
n	48	42	14	4
Median (Monate)	11.2	5.6	4.6	2.1
95%-KI	5.5-16.9	4.0-7.2	1.5-7.7	0.1-4.0
p-Wert gesamt	0.012			
0 vs. 1	0.020			
1 vs. 2	0.598			
2 vs. 3	0.513			
Überlebensrate (%)				
12 Monate	49.7	29.7	21.4	25.0
24 Monate	20.7	11.9	0	0
36 Monate	17.2	0	0	0

**Tab. 41:** Kaplan-Meier-Analyse ECOC



**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Kurve ECOG (n = 108,  $p = 0.012$ )

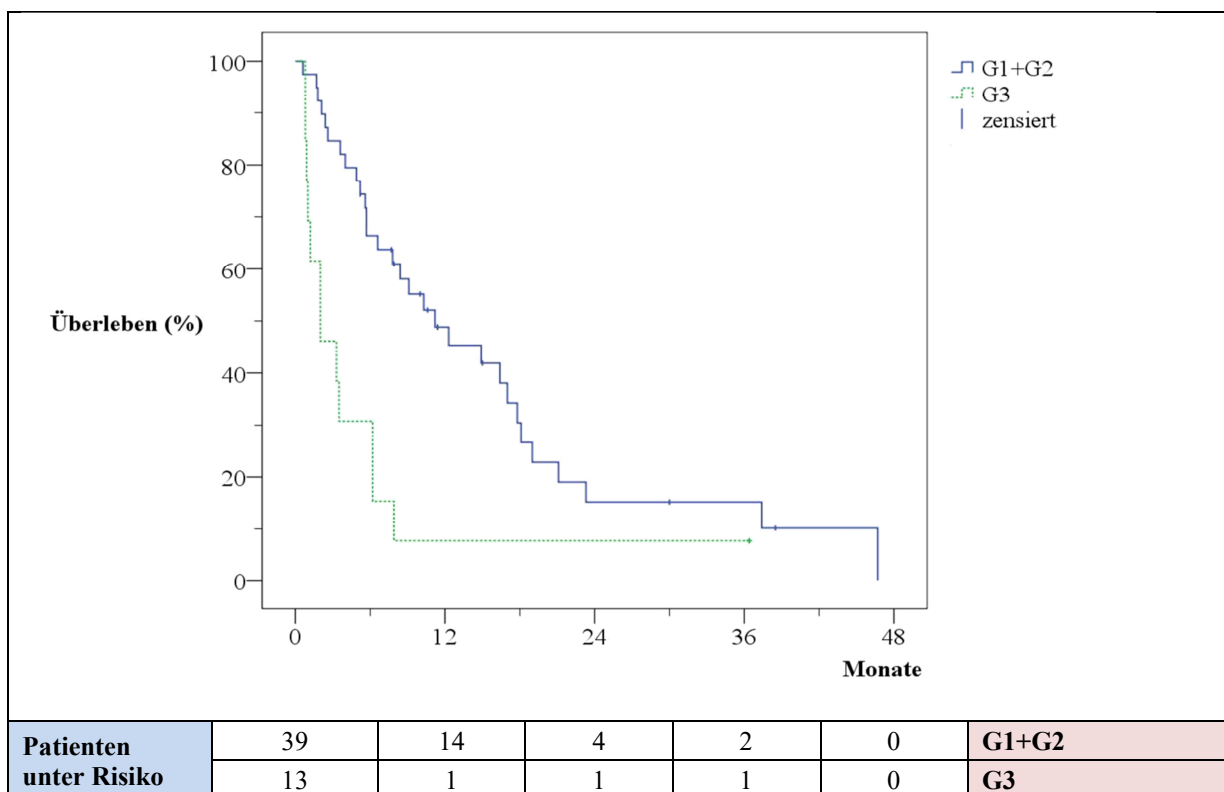
### 5.3.3 Tumorassoziierte Parameter

#### 5.3.3.1 Histologische Differenzierung

Die histologische Differenzierung des HCC beeinflusste das Überleben nach Beginn der Therapie mit Sorafenib signifikant. Patienten mit einem hochdifferenzierten (G1) oder mäßig differenzierten Tumor (G2) hatten eine deutlich längere Lebenserwartung als solche, bei denen ein wenig differenzierter (G3) Tumor diagnostiziert worden war (11.2 vs. 2 Monate,  $p = 0.002$ ) (Tab. 42, Abb. 8).

Differenzierung (G)	1-2	3
n	39	13
Median (Monate)	11.2	2.0
95%-KI	4.1-18.3	0.0-4.5
p-Wert gesamt	0.002	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	38.8	7.7
24 Monate	15.2	7.7
36 Monate	10.1	7.7

**Tab. 42:** Kaplan-Meier-Analyse histologische Differenzierung



**Abbildung 8:** Kaplan-Meier-Kurve histologische Differenzierung (n = 52,  $p = 0.002$ )

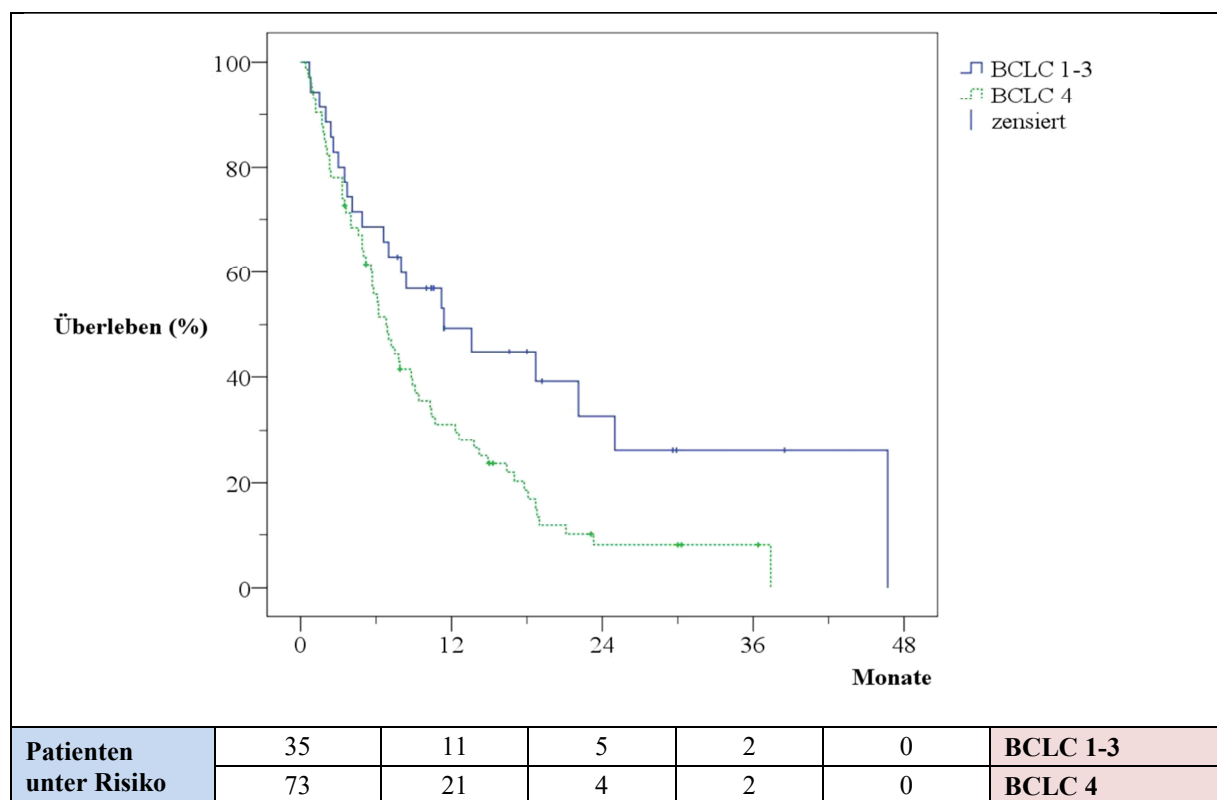


### 5.3.3.2 Tumorausdehnung nach BCLC-Kriterien

Im Vergleich zu Patienten mit weniger fortgeschrittener Tumorausdehnung war die Überlebenszeit bei Patienten mit Pfortaderinfiltration, Lymphknotenmetastasen (N1) oder Fernmetastasen (M1) signifikant geringer (6.8 vs. 11.4 Monate,  $p = 0.011$ ) (Tab. 43, Abb. 9).

Tumorausdehnung nach BCLC-Kriterien	singulär oder multilokulär (BCLC 1, 2, 3)	Pfortaderinfiltration, N1, M1 (BCLC 4)
n	35	73
Median (Monate)	11.4	6.8
95%-KI	3.9-18.9	5.1-8.5
p-Wert gesamt	0.011	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	49.3	31.1
24 Monate	32.7	8.1
36 Monate	26.1	8.1

**Tab. 43:** Kaplan-Meier-Analyse Tumorausdehnung nach BCLC



**Abbildung 9:** Kaplan-Meier-Kurve Tumorausdehnung BCLC ( $n = 108$ ,  $p = 0.011$ )

### 5.3.3.3 Tumorlast

Die mediane Überlebenszeit war in der Gruppe mit einer Tumorlast von weniger als 50% des Lebervolumens mit 11.4 Monaten signifikant länger als bei Patienten, deren Tumor größere Ausmaße zeigte (5 Monate), ( $p < 0.0001$ ) (Tab. 44, Abb. 10).

Tumorlast (%)	< 50	≥ 50
n	61	47
Median (Monate)	11.4	5.0
95%-KI	6.8-16.0	3.3-6.7
p-Wert gesamt	< 0.0001	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	49.5	21.0
24 Monate	21.5	6.1
36 Monate	18.8	6.1

Tab. 44: Kaplan-Meier-Analyse Tumorlast

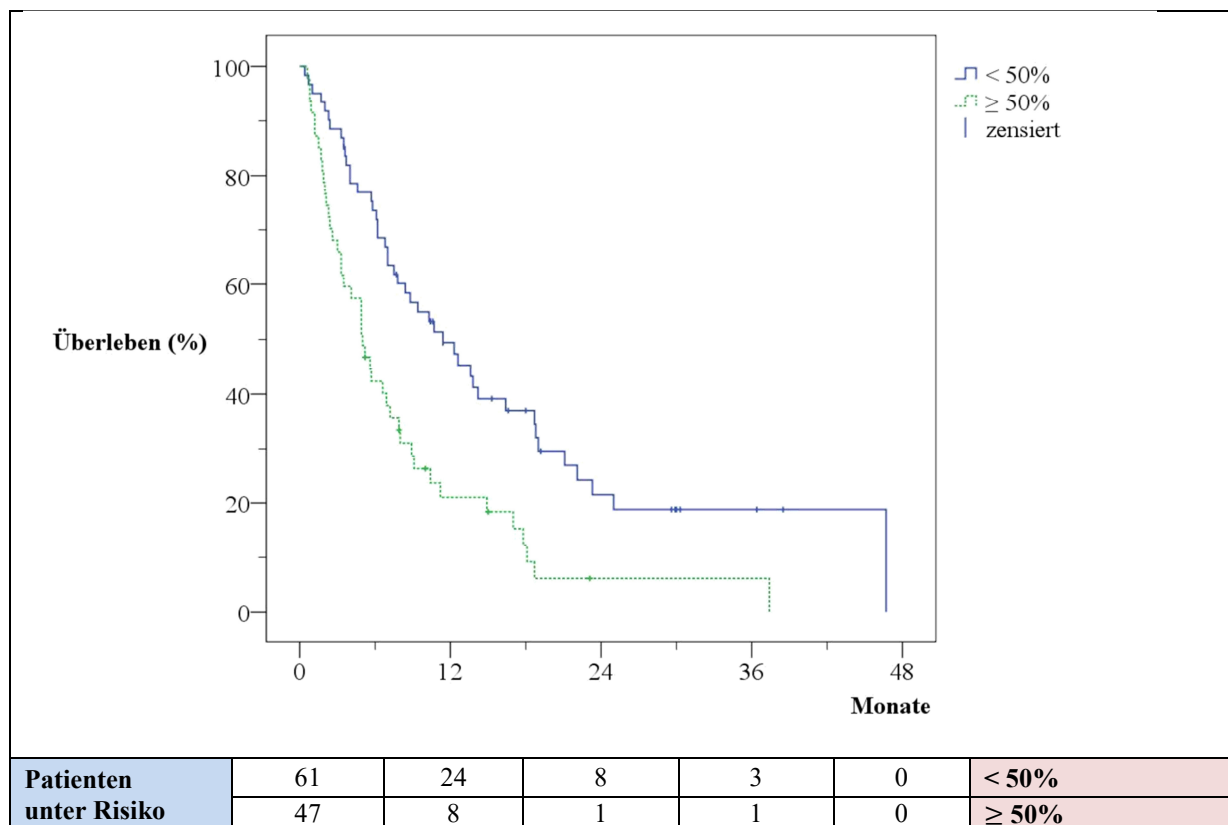


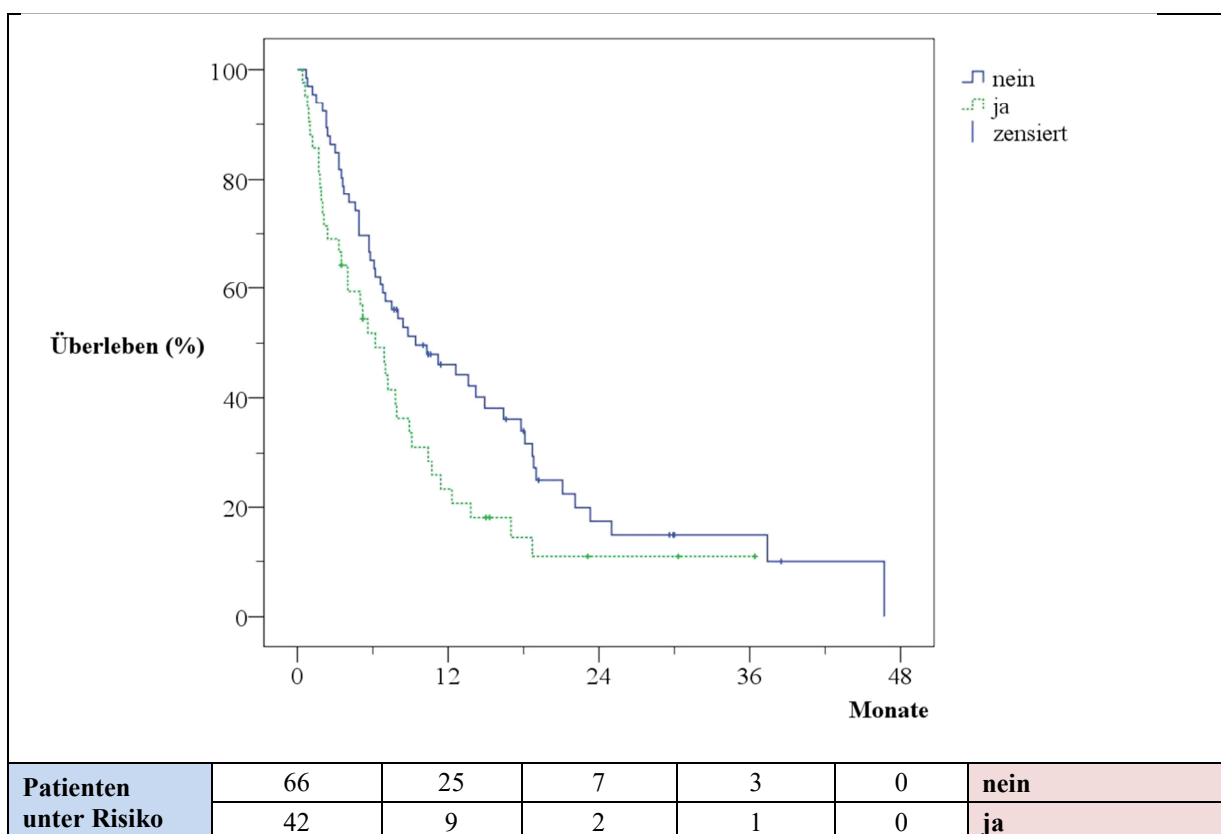
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve Tumorlast (n = 108,  $p < 0.0001$ )

### 5.3.3.4 Makroskopische Gefäßinfiltration

Das Vorhandensein einer makroskopischen Gefäßinfiltration durch den Tumor zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie mit Sorafenib verschlechterte die Prognose der Patienten auf signifikantem Niveau. Patienten ohne Gefäßeinbruch lebten im Vergleich länger (9.4 vs. 6.2 Monate,  $p = 0.030$ ) (Tab. 45, Abb. 11).

Makroskopische Gefäßinfiltration	nein	ja
n	66	42
Median (Monate)	9.4	6.2
95%-KI	4.2-14.6	3.8-8.9
p-Wert gesamt	0.030	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	46.2	23.3
24 Monate	17.5	10.9
36 Monate	15.0	10.9

**Tab. 45:** Kaplan-Meier-Analyse makroskopische Gefäßinfiltration



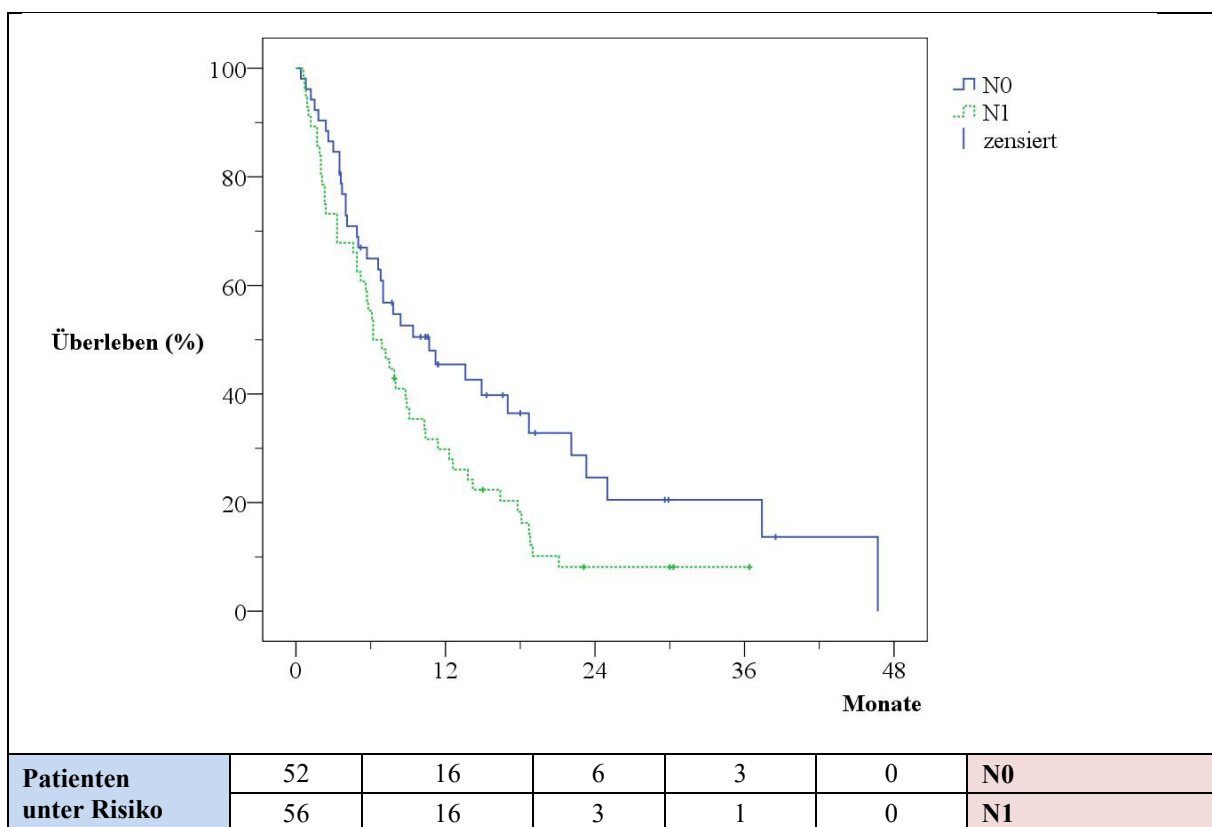
**Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Kurve makroskopische Gefäßinfiltration (n = 108,  $p = 0.030$ )

### 5.3.3.5 Lymphknoten > 1 cm

Patienten mit Lymphknoten > 1 cm zeigten eine signifikant geringere Überlebenszeit als Patienten, bei denen radiologisch keine vergrößerten Lymphknoten nachweisbar waren (6.2 vs. 10.7 Monate,  $p = 0.028$ ) (Tab. 46, Abb. 12).

Lymphknoten > 1 cm	N0	N1
n	52	56
Median (Monate)	10.7	6.2
95%-KI	4.2-17.2	4.1-8.3
p-Wert gesamt	0.028	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	45.5	29.8
24 Monate	24.6	8.1
36 Monate	20.5	8.1

**Tab. 46:** Kaplan-Meier-Analyse Lymphknoten > 1 cm



**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurve Lymphknoten > 1 cm (n = 108,  $p = 0.028$ )

### 5.3.4 Laborchemische Parameter

#### 5.3.4.1 CRP

Ein CRP-Wert unter 1.5 mg/dl vor Beginn der Sorafenib-Therapie ging mit einem signifikant verlängerten Überleben einher. Im Unterschied dazu war die Prognose von Patienten mit Werten  $\geq 1.5$  mg/dl deutlich schlechter (11.4 vs. 5 Monate,  $p = 0.039$ ) (Tab. 47, Abb. 13).

CRP (mg/dl)	< 1.5	≥ 1.5
n	48	58
Median (Monate)	11.4	5.0
95%-KI	7.7-15.1	2.9-7.1
p-Wert gesamt	0.039	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	48.2	25.9
24 Monate	12.6	14.4
36 Monate	12.6	11.5

Tab. 47: Kaplan-Meier-Analyse CRP

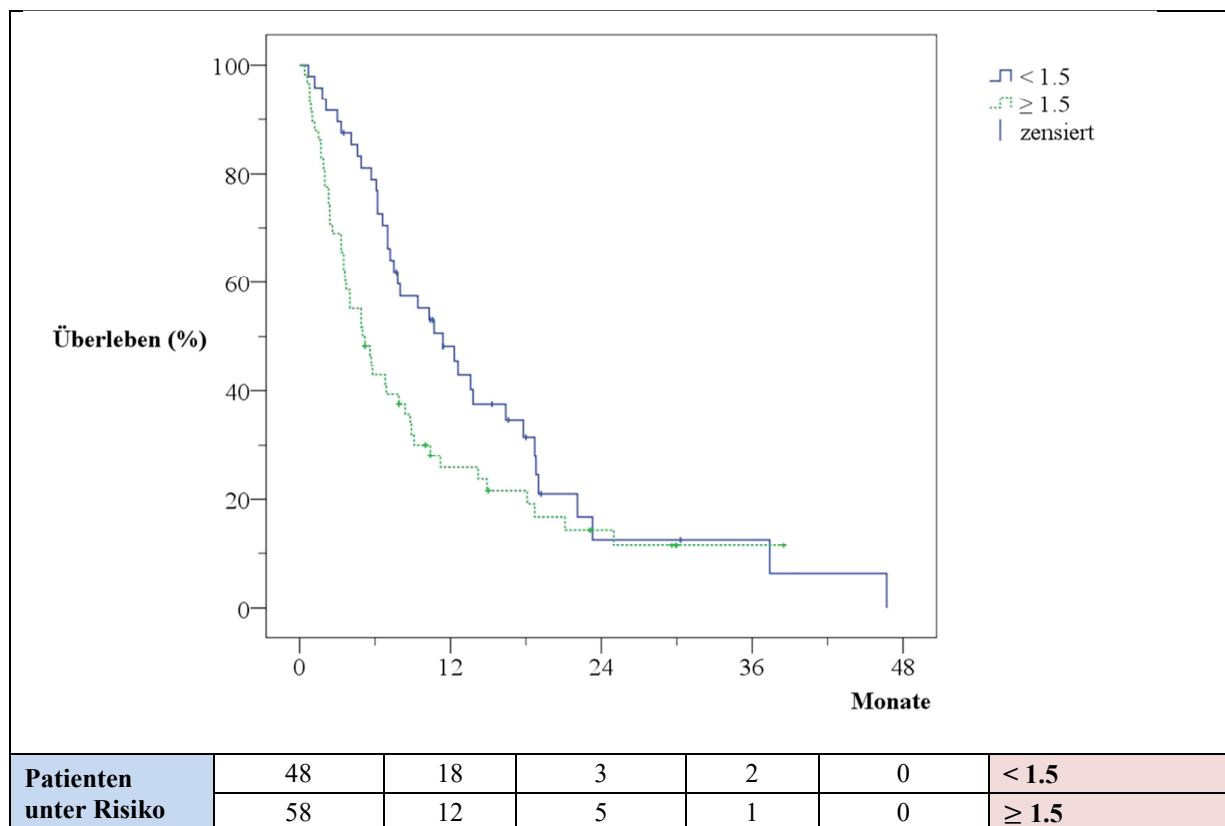


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve CRP (n = 106,  $p = 0.039$ )

### 5.3.4.2 Albumin

Der Albuminwert erwies sich bezüglich des Überlebens insgesamt als signifikanter Einflussfaktor ( $p < 0.0001$ ). Am längsten lebten Patienten mit Albumin  $> 4.2$  g/dl (Median 16.4 Monate). Patienten mit Albuminwerten von 3.2-3.7 g/dl (Median 3.7 Monate) hatten ein signifikant schlechteres Überleben ( $p = 0.002$ ), während Werte unter 3.2 g/dl nicht in einer weiteren Verschlechterung der Prognose resultierten (Tab. 48, Abb. 14).

Albumin (g/dl)	< 3.2	3.2 - 3.7	3.8 - 4.2	> 4.2
n	18	36	28	22
Median (Monate)	4.9	3.7	8.0	16.4
95%-KI	3.7-6.1	2.8-4.6	5.8-10.2	0.3-32.5
p-Wert gesamt	< 0.0001			
¼ vs. ½	0.208			
½ vs. ¾	0.002			
¾ vs. 1	0.139			
Überlebensrate (%)				
12 Monate	33.3	17.3	44.3	56.9
24 Monate	8.3	0	18.0	45.5
36 Monate	0	0	0	37.9

Tab. 48: Kaplan-Meier-Analyse Albumin

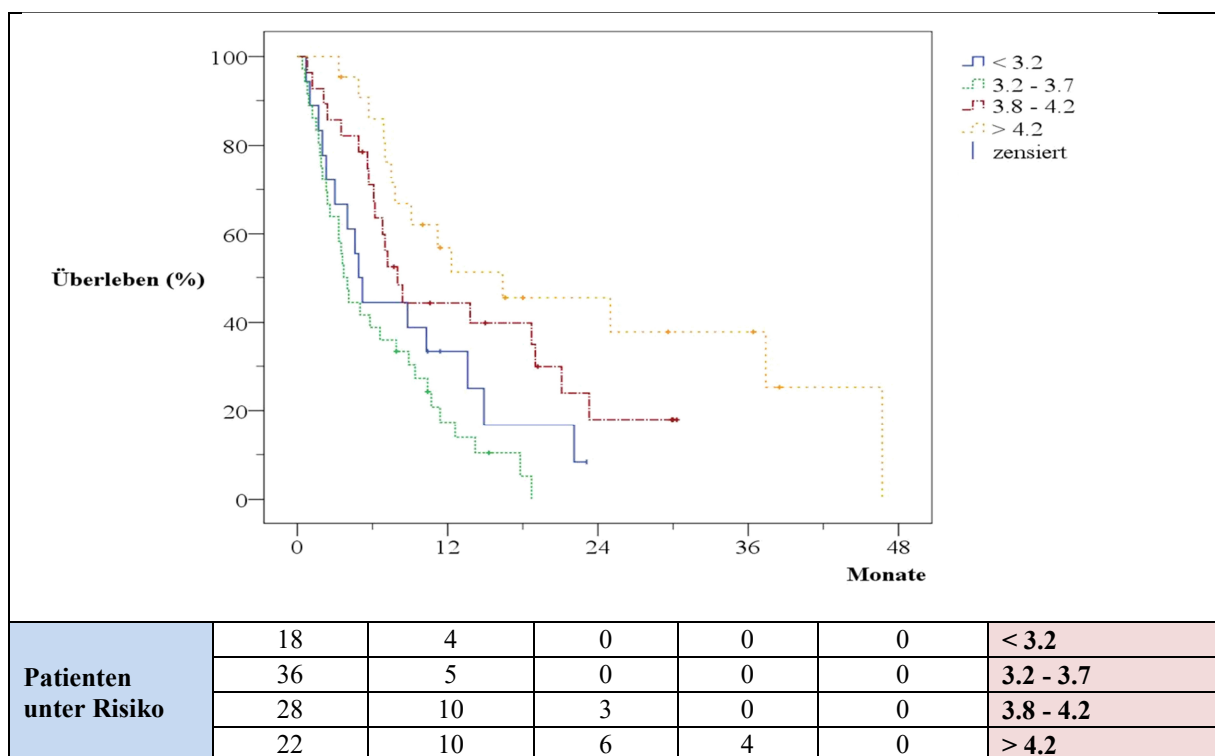


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve Albumin (n = 104,  $p < 0.0001$ )

### 5.3.4.3 Bilirubin

Der Bilirubinwert vor Beginn der Sorafenib-Einnahme hatte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ( $p = 0.041$ ). Während Patienten mit einem Bilirubin  $< 0.9$  mg/dl im Median 10.4 Monate lebten, starben Patienten mit Werten  $> 1.9$  mg/dl früher. Die angrenzenden Quartile unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Tab. 49, Abb. 14).

Bilirubin (mg/dl)	< 0.9	0.9 - 1.2	1.3 - 1.9	> 1.9
n	27	29	24	27
Median (Monate)	10.4	9.1	5.2	3.7
95%-KI	2.2-18.6	5.0-13.2	0.5-9.9	2.5-4.9
p-Wert gesamt	0.041			
¼ vs. ½	0.660			
½ vs. ¾	0.335			
¾ vs. 1	0.386			
Überlebensrate (%)				
12 Monate	46.7	43.9	37.5	15.6
24 Monate	26.3	7.3	8.3	10.4
36 Monate	21.0	7.3	-	10.4

Tab. 49: Kaplan-Meier-Analyse Bilirubin

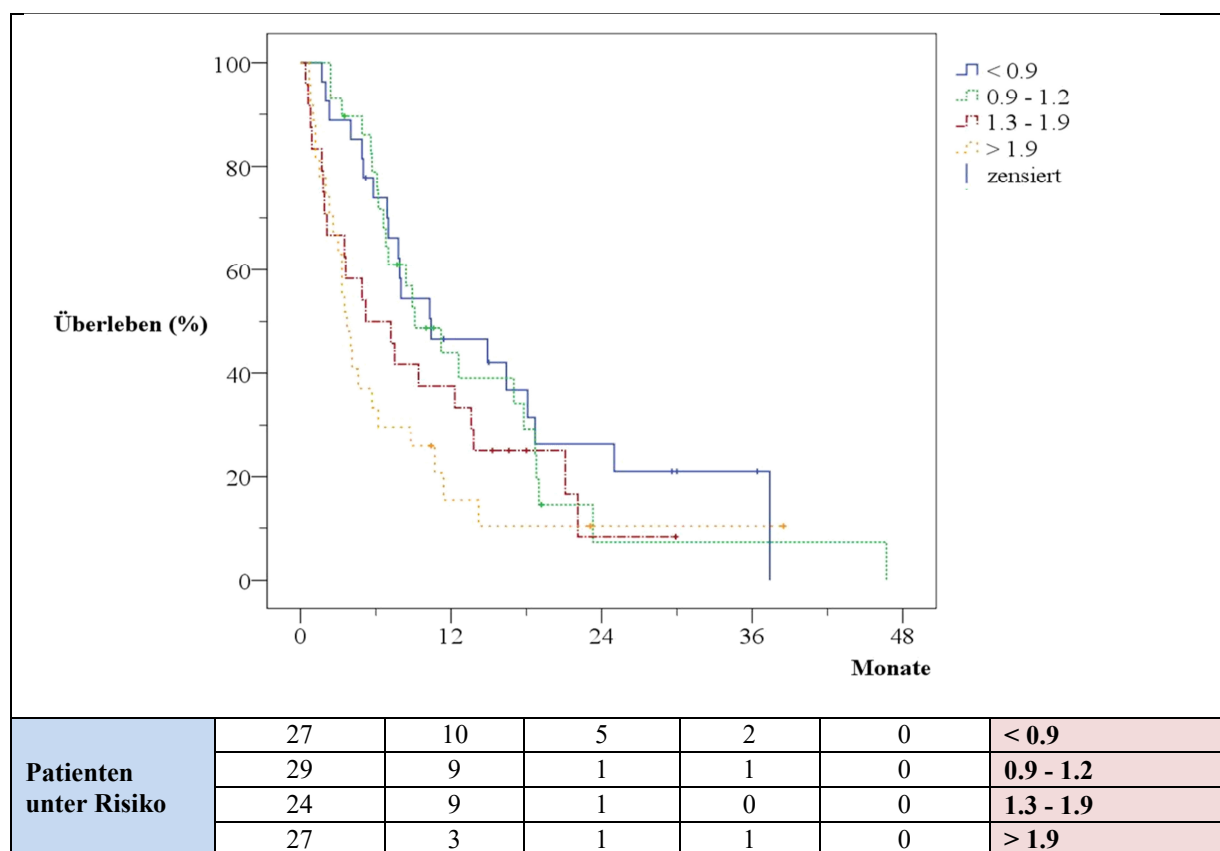


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve Bilirubin (n = 107,  $p = 0.041$ )

### 5.3.4.4 GOT

Die GOT beeinflusste die Überlebenszeit signifikant ( $p < 0.0001$ ). Patienten mit GOT  $> 115$  U/l hatten gegenüber den anderen 3 Quartilen ( $\leq 115$  U/l) eine signifikant geringere Lebenserwartung ( $p = 0.055$ ), ein Vergleich der Quartile 1-3 ergab jedoch keine weiteren signifikanten p-Werte (Tab. 50, Abb. 15).

GOT (U/l)	< 56	56 - 83	84 - 115	> 115
n	26	26	25	25
Median (Monate)	16.4	12.3	6.6	3.3
95%-KI	8.4-24.4	4.7-19.9	4.5-8.7	0.5-6.1
p-Wert gesamt	< 0.0001			
¼ vs. ½	0.383			
½ vs. ¾	0.058			
¾ vs. 1	0.055			
Überlebensrate (%)				
12 Monate	59.4	51.6	26.4	12.0
24 Monate	32.5	18.1	7.0	4.0
36 Monate	26.0	18.1	7.0	-

Tab. 50: Kaplan-Meier-Analyse GOT

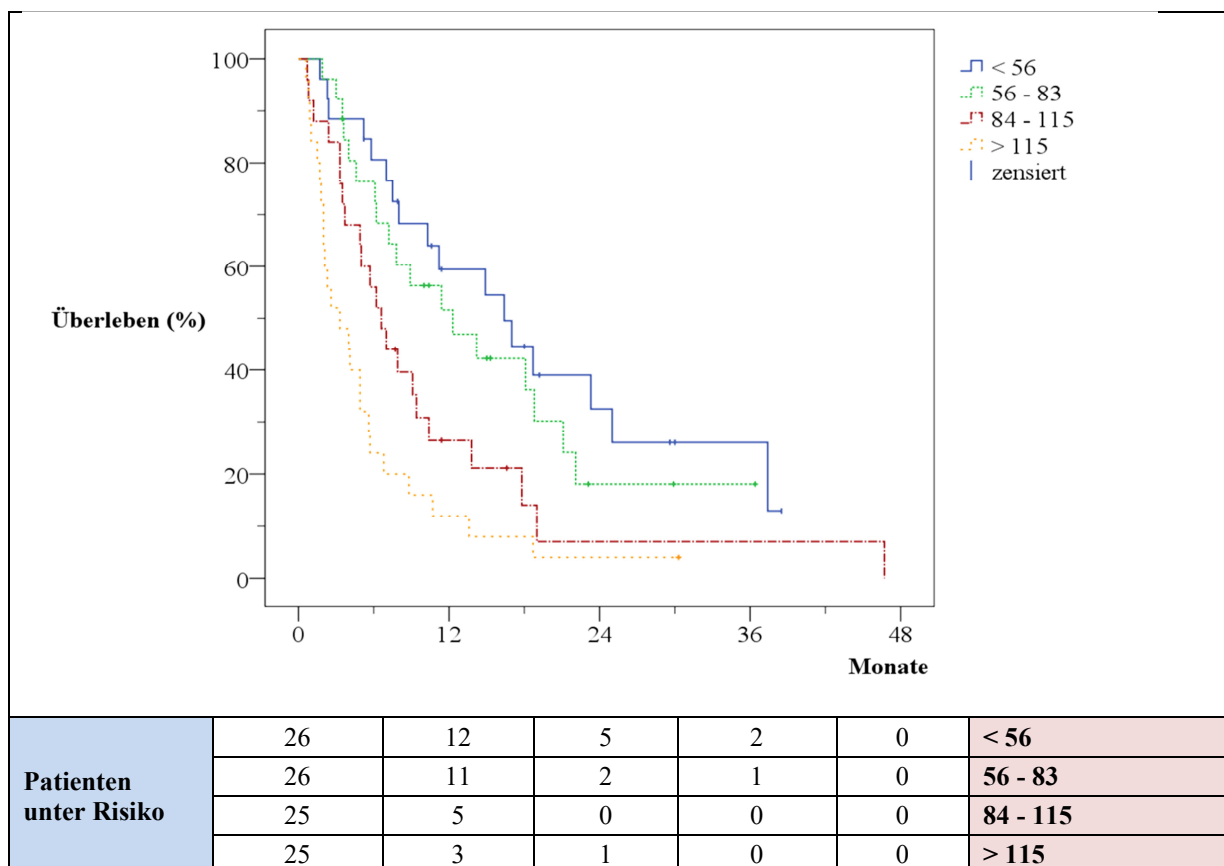


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve GOT (n = 102,  $p < 0.0001$ )



### 5.3.4.5 GGT

Während die GGT insgesamt einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigte ( $p = 0.043$ ) und Patienten mit einem Wert von weniger als 151 U/l eine signifikant bessere Prognose hatten (17 Monate,  $p = 0.009$ ), ergaben sich bei dem Vergleich der Quartile 2-4 ( $\geq 151$  U/l) keine weiteren Unterschiede auf signifikantem Niveau (Tab. 51, Abb. 16).

GGT (U/l)	< 151	151 - 258	259 - 471	> 471
n	25	29	26	26
Median (Monate)	17.0	8.0	6.2	5.7
95%-KI	9.8-24.2	4.8-11.2	3.5-8.9	3.5-7.9
p-Wert gesamt	0.043			
¼ vs. ½	0.009			
½ vs. ¾	0.902			
¾ vs. 1	0.990			
Überlebensrate (%)				
12 Monate	65.1	38.9	26.9	23.1
24 Monate	35.0	-	13.5	12.3
36 Monate	28.0	-	13.5	12.3

Tab. 51: Kaplan-Meier-Analyse GGT

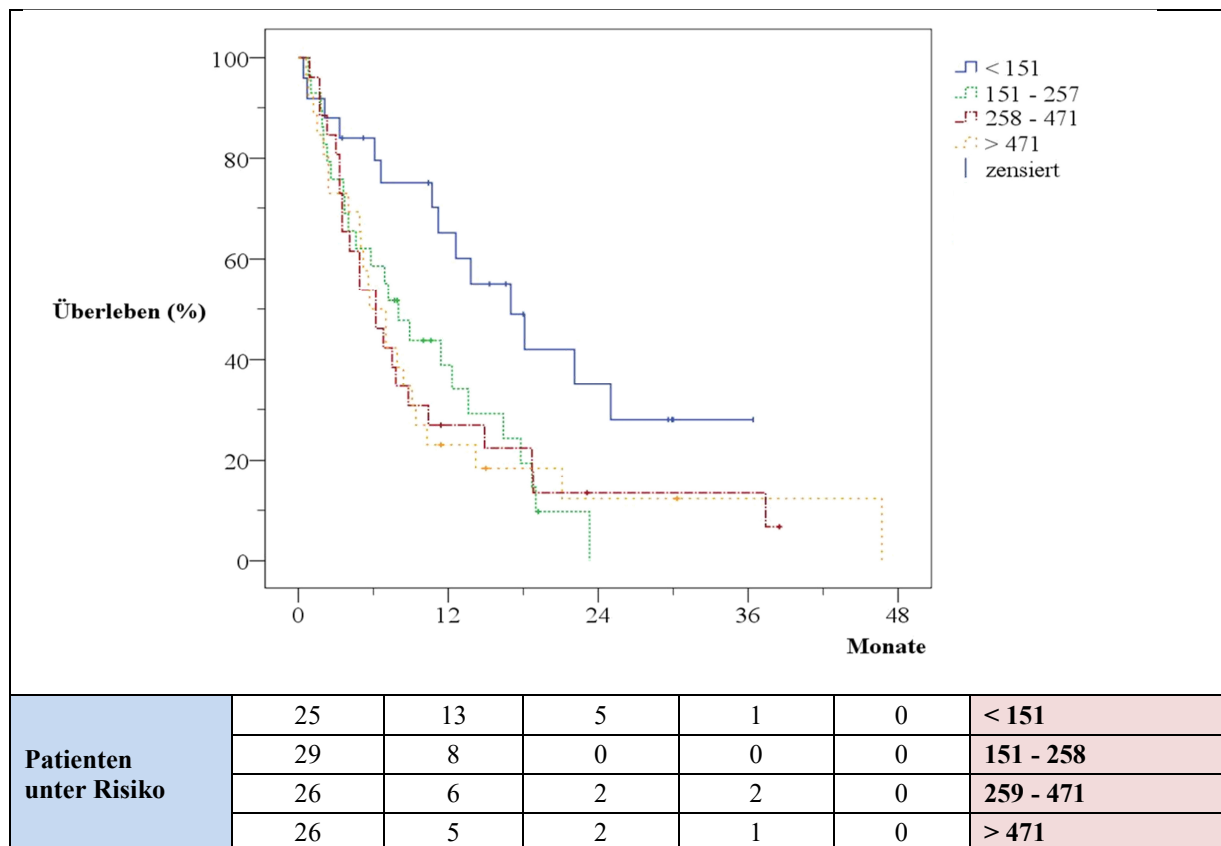


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve GGT (n = 106,  $p = 0.043$ )

### 5.3.4.6 AP

Grundsätzlich errechnete sich für die AP ein signifikanter p-Wert in Bezug auf das Überleben des Sorafenib-Kollektivs ( $p = 0.014$ ). Dagegen erbrachte der Vergleich der angrenzenden Quartile keine signifikanten p-Werte (Tab. 52, Abb. 17).

AP (U/I)	< 134	134 - 189	190 - 283	> 283
n	25	30	25	26
Median (Monate)	17.0	7.2	6.6	5.0
95%-KI	9.8-24.2	4.2-10.2	0.3-12.9	3.4-6.6
p-Wert gesamt	0.014			
¼ vs. ½	0.053			
½ vs. ¾	0.591			
¾ vs. 1	0.491			
Überlebensrate (%)				
12 Monate	61.5	33.1	34.4	19.2
24 Monate	32.6	12.4	7.2	9.6
36 Monate	32.6	12.4	-	-

Tab. 52: Kaplan-Meier-Analyse AP

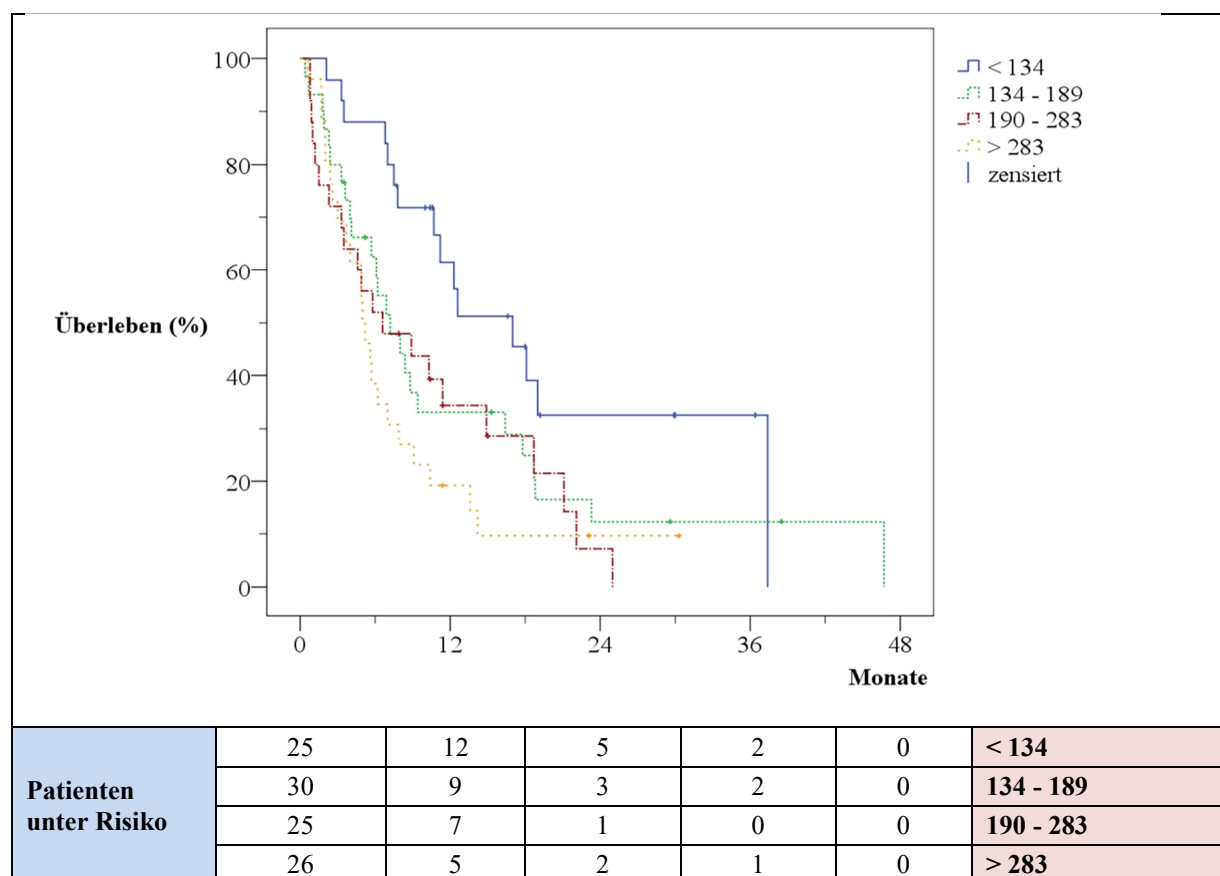


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve AP (n = 106,  $p = 0.014$ )

### 5.3.4.7 LDH

Patienten mit einer LDH < 203 U/l hatten mit im Median 13.8 Monaten Überlebenszeit eine signifikant bessere Prognose als solche mit höheren Werten ( $p = 0.035$ ). Keine Signifikanz zeigte sich im Vergleich der 3 oberen Quartile ( $\geq 203$  U/l). Der Einfluss der LDH auf die Überlebenszeit lag aber insgesamt auf signifikantem Niveau ( $p = 0.022$ ) (Tab. 53, Abb. 18).

LDH (U/l)	< 203	203 - 238	239 - 279	> 279
n	22	26	25	24
Median (Monate)	13.8	8.4	6.2	4.1
95%-KI	1.7-25.9	4.2-12.6	4.3-8.1	1.6-6.6
p-Wert gesamt	0.022			
¼ vs. ½	0.035			
½ vs. ¾	0.288			
¾ vs. 1	0.885			
Überlebensrate (%)				
12 Monate	54.2	33.1	21.7	28.6
24 Monate	27.9	8.5	0	5.7
36 Monate	27.9	0	0	0

Tab. 53: Kaplan-Meier-Analyse LDH

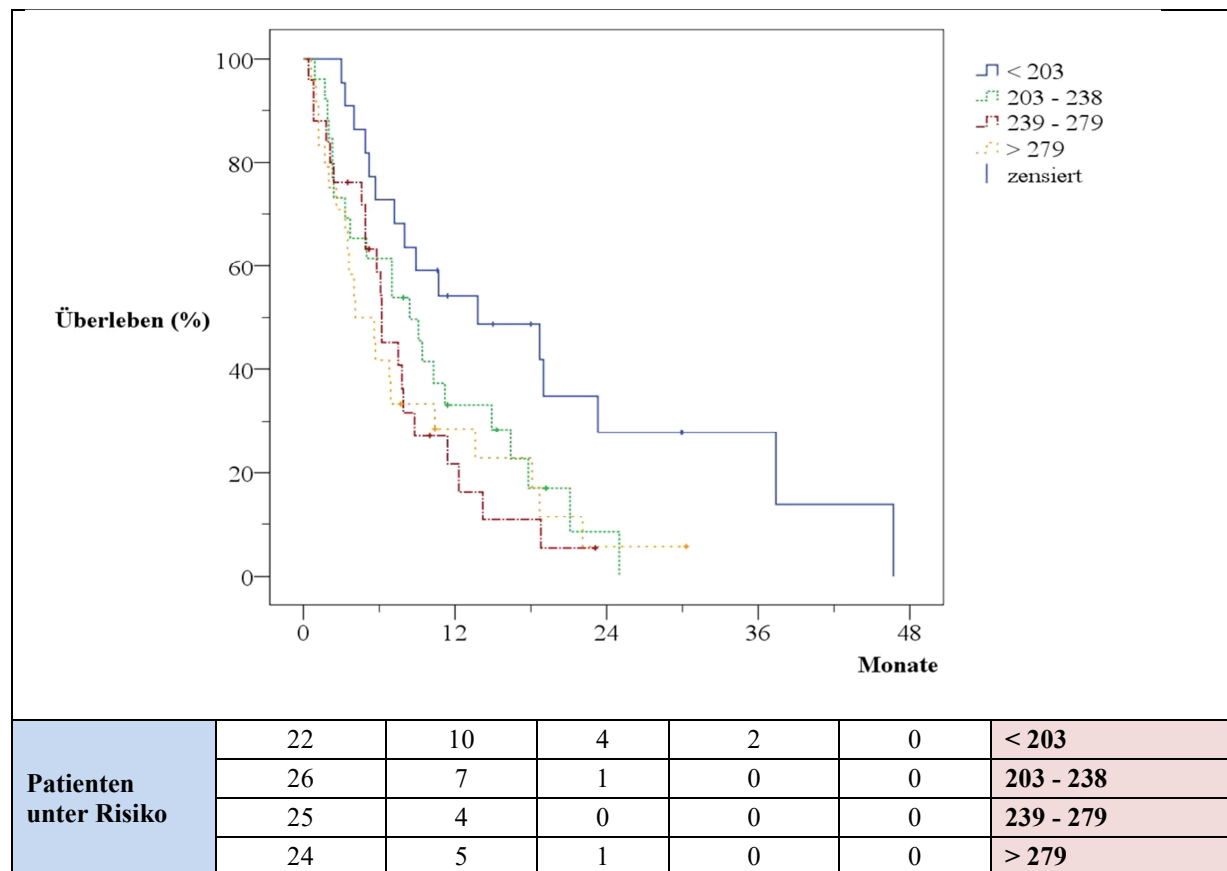


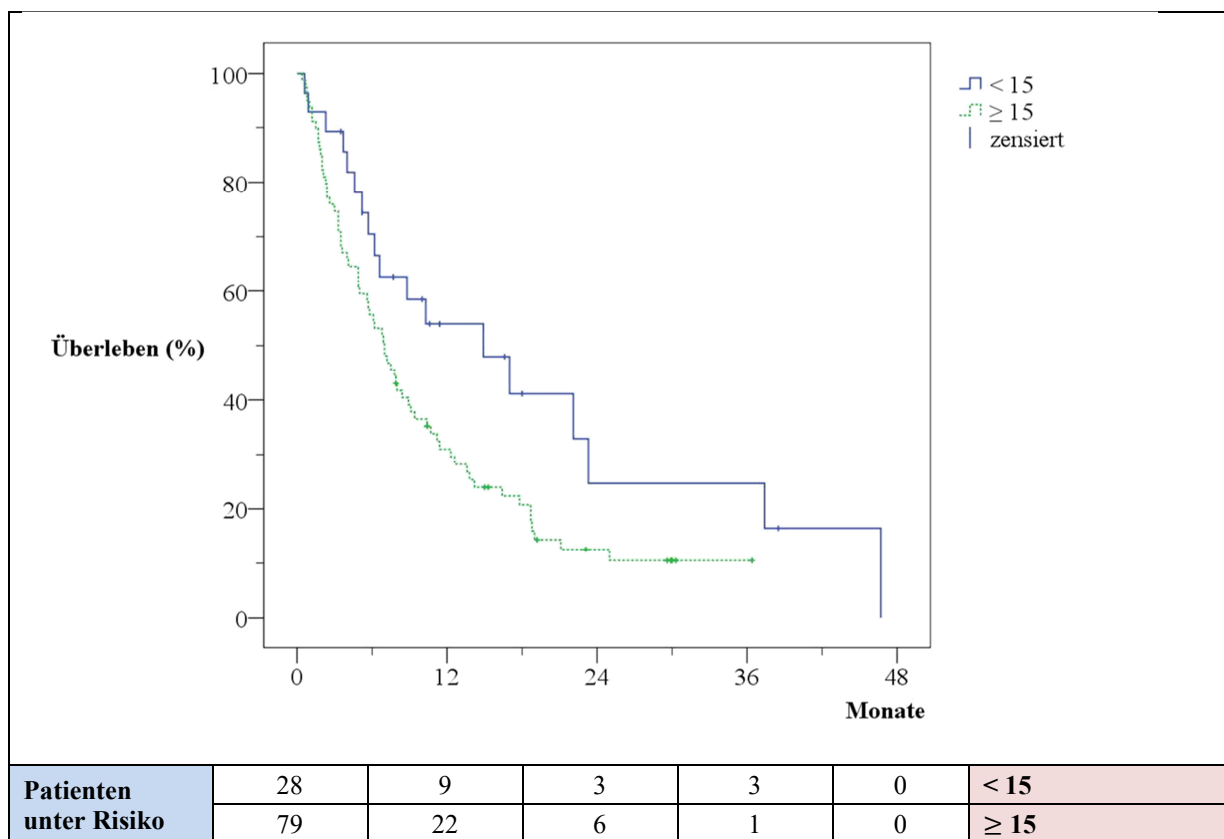
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve LDH (n = 97,  $p = 0.022$ )

### 5.3.4.8 AFP

Der AFP-Wert hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ( $p = 0.033$ ). Während Patienten mit  $\text{AFP} < 15 \text{ ng/dl}$  im Median noch 14.9 Monate lebten, war die Prognose von Patienten mit höheren AFP-Werten bei Beginn der Medikation mit Sorafenib signifikant schlechter (Median 7 Monate) (Tab. 54, Abb. 19).

AFP (ng/ml)	< 15	≥ 15
n (Gesamt n = 107)	28	79
Median (Monate)	14.9	7.0
95%-KI	5.2-24.6	5.1-8.9
p-Wert gesamt	0.033	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	54.0	31.0
24 Monate	24.7	12.6
36 Monate	24.7	10.5

**Tab. 54:** Kaplan-Meier-Analyse AFP



**Abbildung 19:** Kaplan-Meier-Kurve AFP (n = 107,  $p = 0.033$ )

## 5.4 Prognosefaktoren im Verlauf der Therapie mit Sorafenib

Folgende Parameter hatten im Verlauf der Therapie mit Sorafenib einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten (Tab. 68):

Parameter	p-Wert
Diarrhoe	0.011
Hand-Fuß-Syndrom	< 0.0001

**Tab. 55:** Univariat signifikante Parameter im Verlauf der Sorafenib-Therapie

Dagegen zeigte das Auftreten der in Tabelle 69 aufgeführten Nebenwirkungen keine signifikante Korrelation mit dem Überleben der Patienten unter Therapie mit Sorafenib.

Parameter	p-Wert
Fatigue	0.598
Dyspnoe	0.816
Hautexanthem	0.075
Juckreiz	0.219
Haarausfall	0.061
Hypertonie	0.068
Blutungsneigung	0.245
Übelkeit oder Erbrechen	0.685
Appetitverlust	0.604
Gewichtsverlust	0.403
Mundtrockenheit	0.631
Heiserkeit	0.672
Anstieg des Bilirubins	0.111
Thrombozytopenie	0.075
Leukozytopenie	0.089
Hypothyreose	0.448

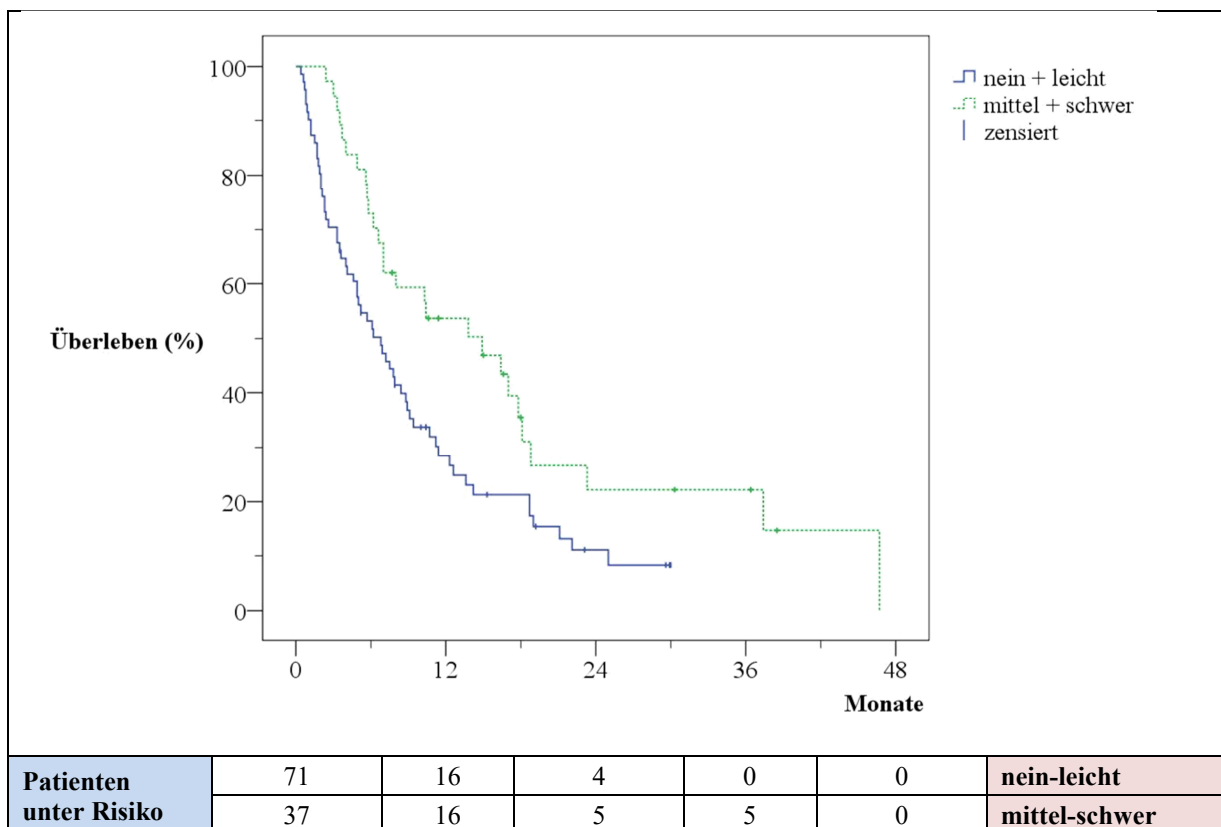
**Tab. 56:** Univariat nicht-signifikante Parameter im Verlauf der Sorafenib-Therapie

### 5.4.1 Diarrhoe

Das Auftreten von Diarrhoe während der Dauer der Sorafenib-Therapie erwies sich als signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten ( $p = 0.011$ ). Während Patienten, die keine oder nur leichte Diarrhoe entwickelten, im Median 6.8 Monate lebten, lag die Lebenserwartung von Patienten mit Episoden von mittelschwerer und schwerer Diarrhoe im Median bei 14.9 Monate und war damit mehr als doppelt so hoch (Tab. 70, Abb. 29).

Diarrhoe	nein + leicht	mittel + schwer
n	71	37
Median (Monate)	6.8	14.9
95%-KI	4.3-9.3	7.2-22.6
p-Wert gesamt	0.011	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	28.4	53.7
24 Monate	11.1	22.2
36 Monate	0	22.2

**Tab. 57:** Kaplan-Meier-Analyse Diarrhoe



**Abbildung 20:** Kaplan-Meier-Kurve Diarrhoe (n = 108,  $p = 0.011$ )

### 5.4.2 Hand-Fuß-Syndrom

Patienten, bei denen als Nebenwirkung der Medikation mit Sorafenib ein Hand-Fuß-Syndrom auftrat, zeigten eine signifikant verlängerte Überlebenszeit von im Median 46.7 Monaten. Die Vergleichsgruppe ohne Hand-Fuß-Syndrom hatte dagegen mit im Median nur 6.8 Monaten Überlebenszeit eine deutlich schlechtere Prognose ( $p < 0.0001$ ) (Tab. 71, Abb. 30).

Hand-Fuß-Syndrom	nein	ja
n	92	16
Median (Monate)	6.8	46.7
95%-KI	4.9-8.7	- (SPSS: Standardfehler 0.000)
p-Wert gesamt	< 0.0001	
Überlebensrate (%)		
12 Monate	30.9	73.9
24 Monate	6.5	64.6
36 Monate	6.5	51.7

Tab. 58: Kaplan-Meier-Analyse Hand-Fuß-Syndrom

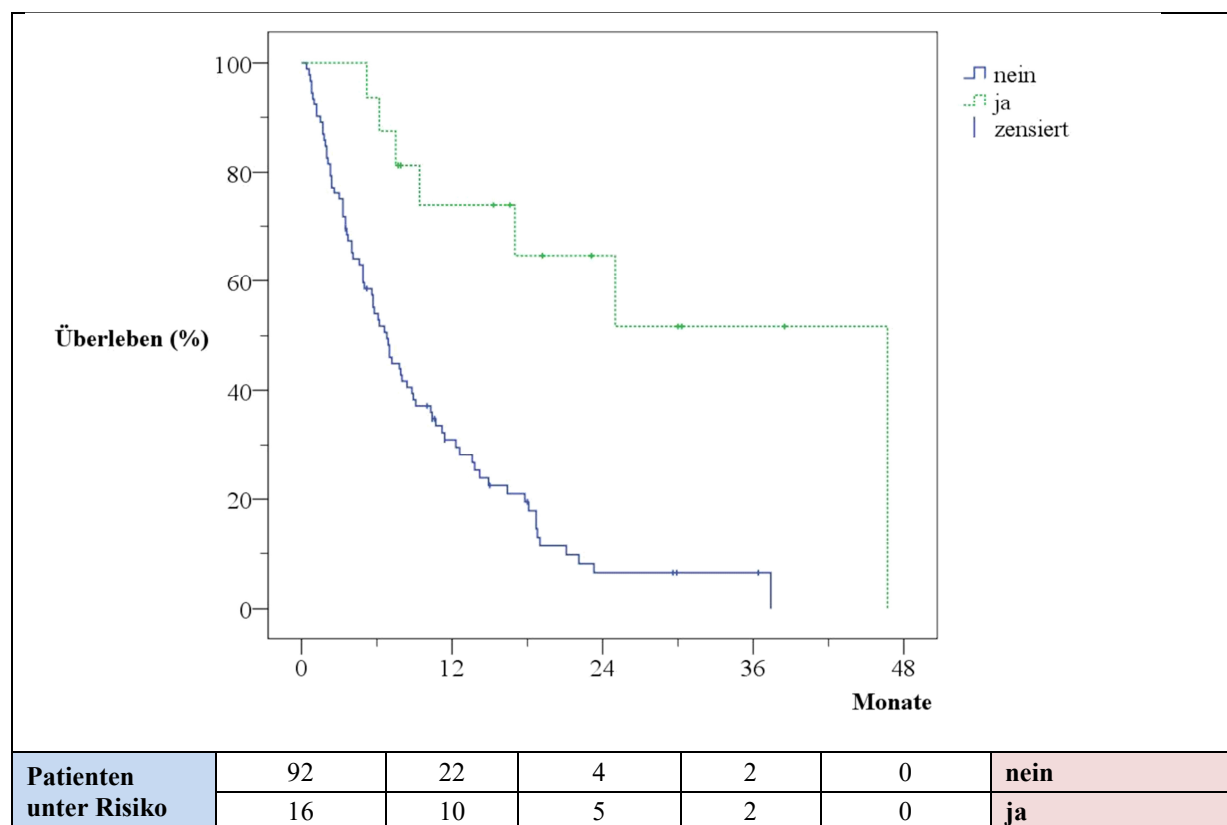


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve Hand-Fuß-Syndrom (n = 108,  $p < 0.0001$ )

## 5.5 Überlebenszeitanalyse nach Originalscores

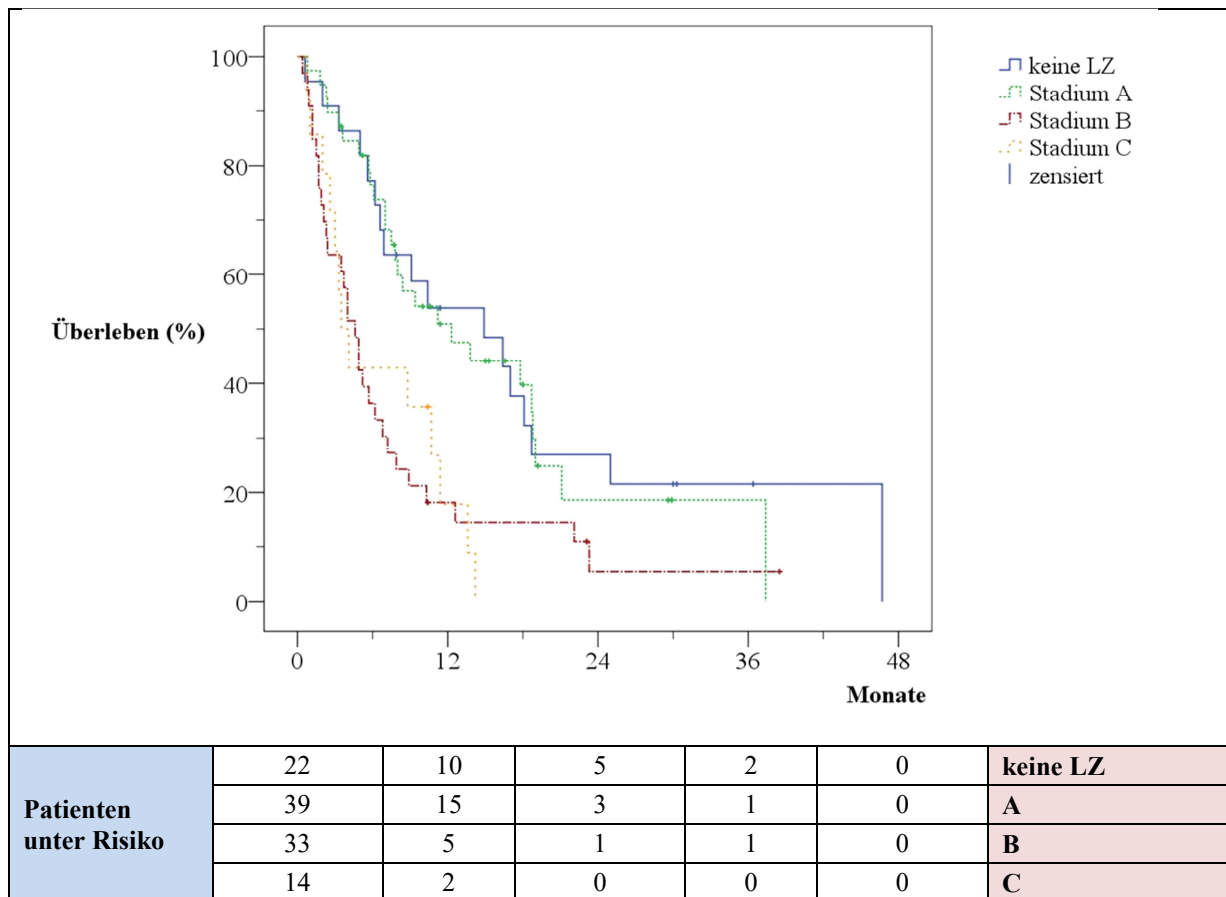
### 5.5.1 Child-Pugh

Das Child-Pugh-Stadium zeigte eine signifikante Bedeutung bezüglich der Überlebenszeit nach Beginn der Therapie mit Sorafenib ( $p = 0.001$ ). Die Prognose von Patienten mit kompensierter Leberfunktion im Stadium A war signifikant besser als die von Erkrankten mit Child B-Leberzirrhose (12.3 vs. 4.6 Monate,  $p = 0.003$ ). Allerdings konnte im vorliegenden Kollektiv in Bezug auf die Lebenserwartung nach Beginn der Sorafenib-Einnahme kein signifikanter Unterschied zwischen den Child-Pugh Stadien B und C nachgewiesen werden (4.6 vs. 3.5 Monate,  $p = 0.990$ ). Des Weiteren errechnete sich für Patienten mit Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium A keine signifikant geringere Überlebenszeit als für Erkrankte ohne Leberzirrhose (12.3 vs. 14.9 Monate,  $p = 0.811$ ) (Tab. 55, Abb. 20).

Child-Pugh	keine LZ	A	B	C
n (Gesamt n = 102)	22	39	33	14
Median (Monate)	14.9	12.3	4.6	3.5
95%-KI	4.9-24.9	5.3-19.3	3.2-6.0	2.0-5.0
p-Wert gesamt	0.001			
keine LZ vs. A	0.811			
A vs. B	0.003			
B vs. C	0.990			
Überlebensrate (%)				
12 Monate	53.8	50.9	18.2	17.9
24 Monate	26.9	18.6	5.5	-
36 Monate	21.5	18.6	5.5	-

**Tab. 59:** Kaplan-Meier-Analyse Child-Pugh-Score





**Abbildung 22:** Kaplan-Meier-Kurve Child-Pugh-Score (n = 108, p = 0.001)

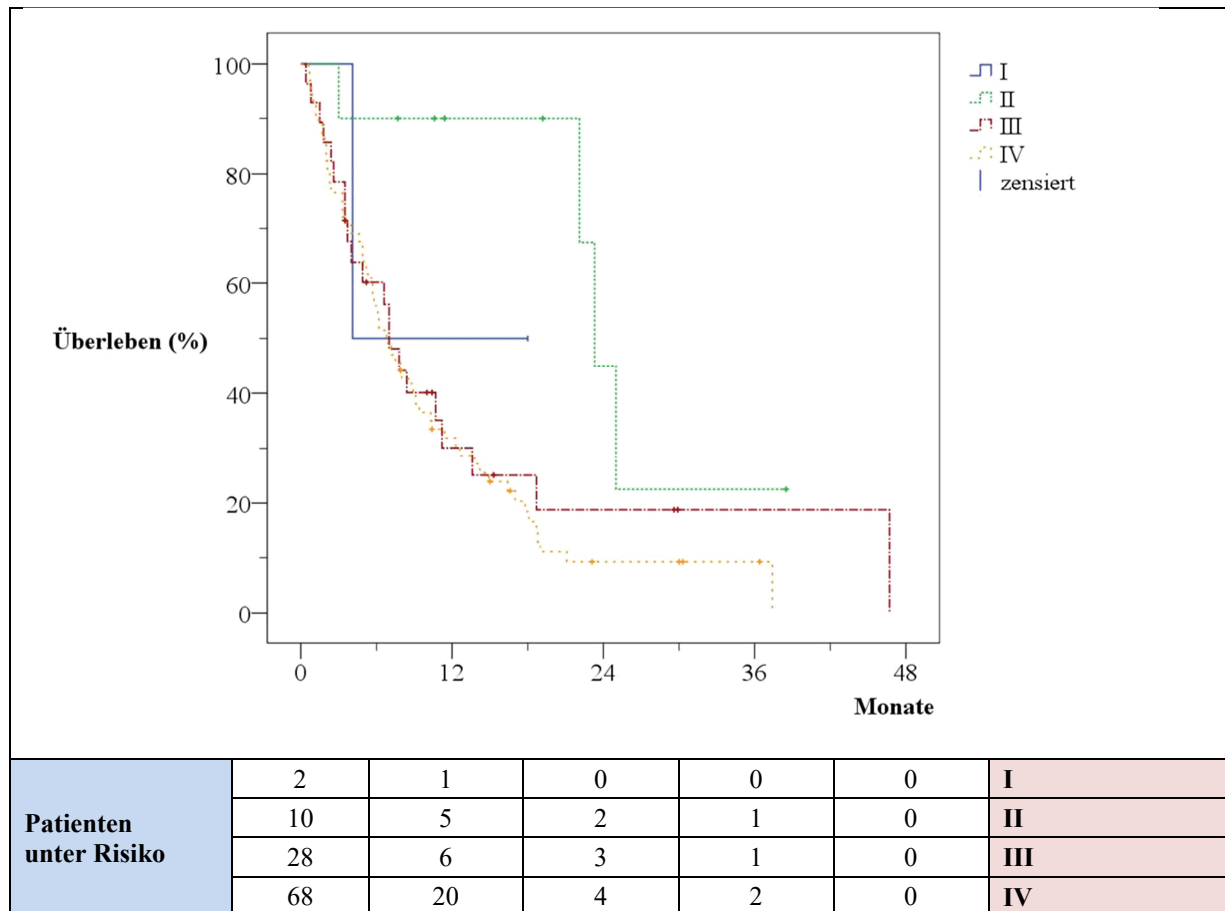
### 5.5.2 TNM

Die TNM-Klassifikation (UICC 2010) zeigte insgesamt eine signifikante prognostische Bedeutung für die Lebenserwartung der HCC-Patienten (p = 0.028). Allerdings errechnete sich nur für den Vergleich der TNM-Stadien II und III ein signifikanter p-Wert (0.031). Die Gegenüberstellung der anderen TNM-Stadien zeigte keine weiteren Signifikanzen (Tab. 56, Abb. 21).

TNM (UICC 2010)	I	II	III	IV
n	2	10	28	68
Median (Monate)	4.1	23.3	7.0	6.8
95%-KI	#	20.9-25.7	5.1-8.9	4.7-8.9
p-Wert gesamt	<b>0.028</b>			
I vs. II	0.224			
II vs. III	0.031			
III vs. IV	0.512			

Überlebensrate (%)				
12 Monate	50.0	90.0	30.1	31.9
24 Monate	0	45.0	18.8	9.2
36 Monate	0	22.5	18.8	9.2

**Tab. 60:** Kaplan-Meier-Analyse TNM UICC 2010



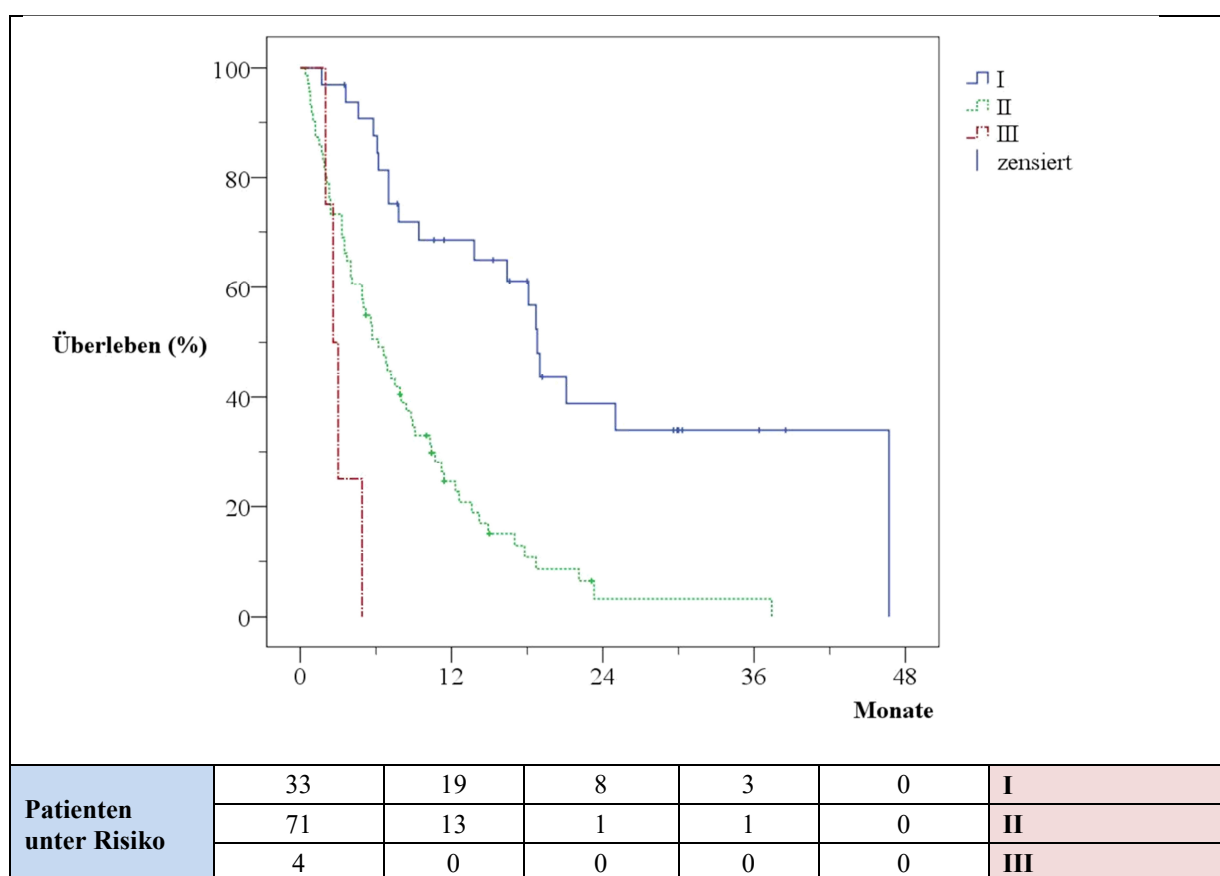
**Abbildung 23:** Kaplan-Meier-Kurve TNM-Klassifikation UICC 2010 (n = 108, p = 0.028)

### 5.5.3 Okuda

Der Vergleich der Stadien I-III nach Okuda zeigte eine signifikante Auswirkung auf die Überlebenszeit nach Beginn der Therapie mit Sorafenib. Patienten im Okuda-Stadium I lebten signifikant länger (18.8 Monate) als Patienten im Okuda-Stadium II (6.2 Monate,  $p < 0.0001$ ). Diese hatten wiederum eine signifikant höhere Lebenserwartung als die HCC-Gruppe im Okuda-Stadium III (2.6 Monate,  $p = 0.033$ ) (Tab. 57, Abb. 22).

Okuda	I	II	III
n	33	71	4
Median (Monate)	18.8	6.2	2.6
95%-KI	17.5-20.1	4.3-8.1	1.6-3.6
p-Wert gesamt	< 0.0001		
I vs. II	< 0.0001		
II vs. III	0.033		
Überlebensrate (%)			
12 Monate	68.5	24.6	-
24 Monate	38.8	3.2	-
36 Monate	34.0	3.2	-

**Tab. 61:** Kaplan-Meier-Analyse Okuda-Score



**Abbildung 24:** Kaplan-Meier-Kurve Okuda-Score (n = 108, p < 0.0001)

### 5.5.4 CLIP

Die Gesamtanalyse des CLIP-Score ergab mit einem  $p < 0.0001$  einen signifikanten Einfluss auf die Lebenserwartung. Während sich für die Stadien 0-3 kein signifikanter

Unterschied in der Prognose feststellen lies, lebten Patienten mit CLIP 3 signifikant länger als Patienten mit  $\text{CLIP} \geq 4$  (6.9 vs. 3.5 Monate,  $p = 0.009$ ) (Tab. 58, Abb. 23).

CLIP	0	1	2	3	≥ 4
n	2	16	32	27	31
Median (Monate)	#	18.8	8.4	6.9	3.5
95%-KI	#	15.5-22.1	5.2-11.6	0.7-13.1	1.8-5.2
p-Wert gesamt	< 0.0001				
0 vs. 1	0.238				
1 vs. 2	0.061				
2 vs. 3	0.421				
3 vs. 4	0.009				
Überlebensrate (%)					
12 Monate	#	80.8	42.8	42.7	3.2
24 Monate	#	36.3	15.7	11.9	0
36 Monate	#	36.3	11.8	11.9	0

Tab. 62: Kaplan-Meier-Analyse CLIP-Score

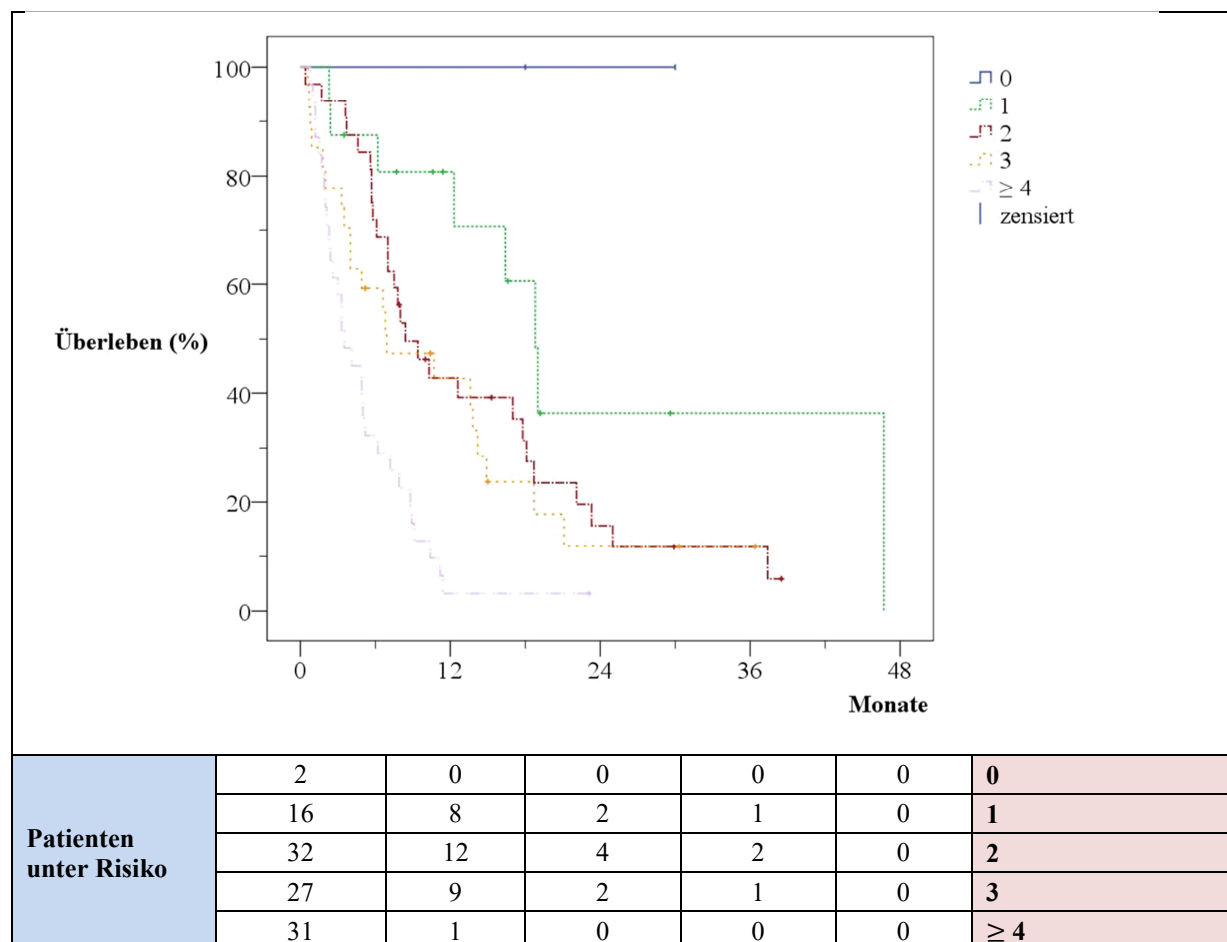


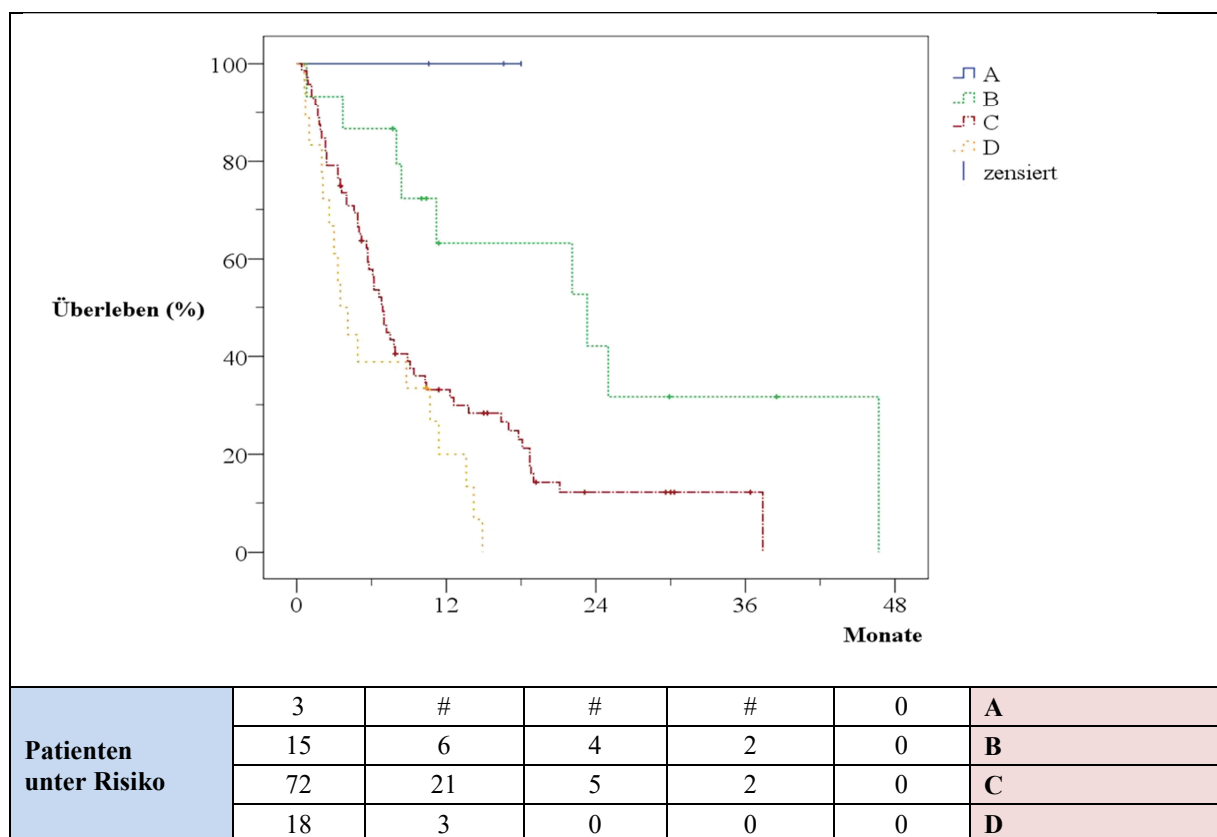
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve CLIP-Score (n = 108,  $p < 0.0001$ )

### 5.5.5 BCLC

Im vorliegenden Kollektiv hatte die Einteilung in die BCLC-Stadien eine signifikante prognostische Aussagekraft auf die zu erwartende Überlebenszeit ( $p < 0.0001$ ). Die Auswertung zeigte für den Vergleich der Gruppen B und C eine signifikant unterschiedliche Lebenserwartung (23.3 vs. 6.9 Monate,  $p = 0.006$ ). Für die Patienten im Stadium D konnte im Vergleich zum Stadium C in der Kaplan-Meier-Analyse eine signifikant geringere Überlebenszeit nachgewiesen werden (3.5 vs. 6.9 Monate,  $p = 0.049$ ). (Tab. 59, Abb. 24).

BCLC	A	B	C	D
n	3	15	72	18
Median (Monate)	#	23.3	6.9	3.5
95%-KI	#	6.3-40.3	5.8-8.0	1.8-5.2
p-Wert gesamt	< 0.0001			
A vs. B	0.276			
B vs. C	0.006			
C vs. D	0.049			
Überlebensrate (%)				
12 Monate	#	63.2	33.0	20.0
24 Monate	#	42.1	12.1	-
36 Monate	#	31.6	12.1	-

**Tab. 63:** Kaplan-Meier-Analyse BCLC-Score



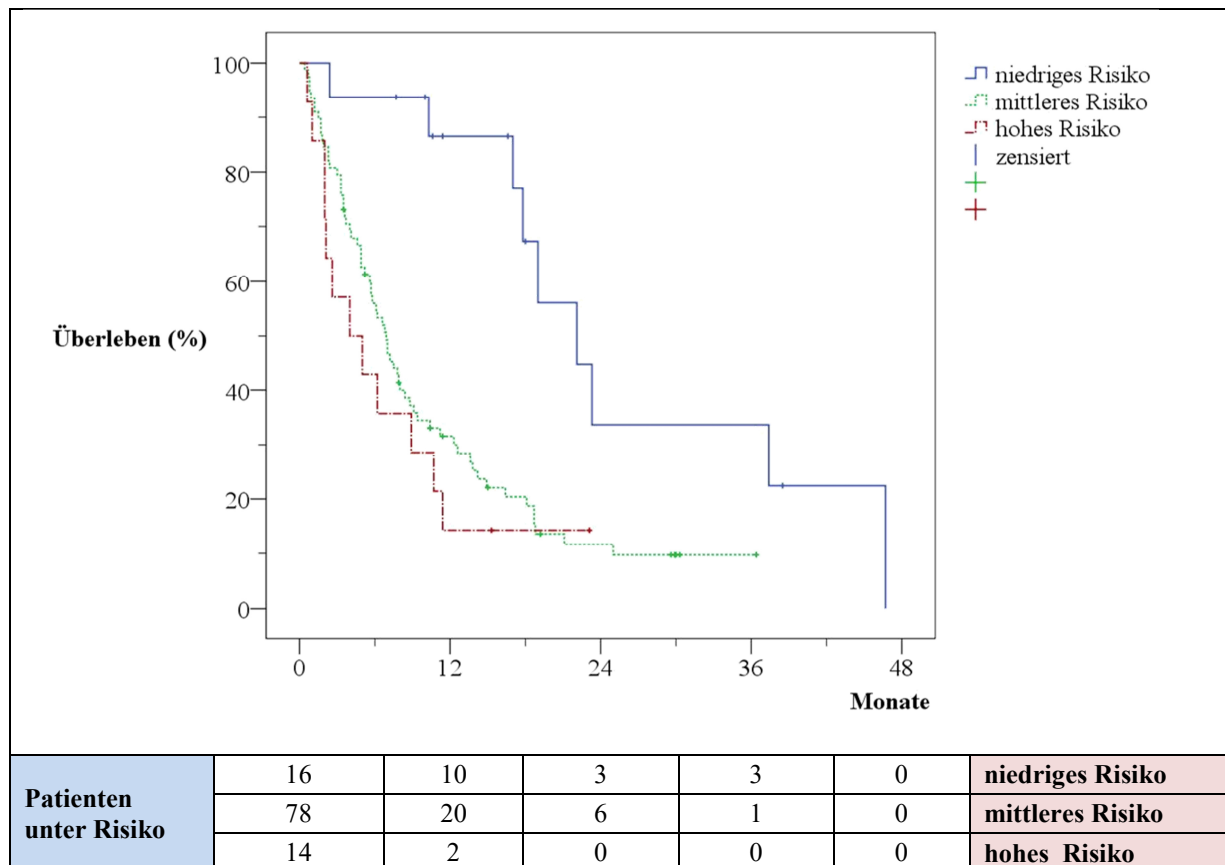
**Abbildung 26:** Kaplan-Meier-Kurve BCLC-Score (n = 108, p < 0.0001)

### 5.5.6 GETCH

Sowohl für den GETCH-Score insgesamt als auch für den Vergleich der Stadien mit geringem und mittlerem Risiko ergaben sich signifikante Unterschiede in der Lebenserwartung der Patienten nach Beginn der Sorafenib-Einnahme (p = 0.001) (22.1 vs. 6.9 Monate, p = 0.001). Keine signifikante Rolle spielte die Unterscheidung nach den GETCH-Stadien mit mittlerem und hohem Risiko (Tab. 60, Abb. 25).

GETCH	A	B	C
n	16	78	14
Median (Monate)	22.1	6.9	4.0
95%-KI	13.5-30.7	5.3-8.5	0.0-8.4
p-Wert gesamt	0.001		
A vs. B	0.001		
B vs. C	0.392		
Überlebensrate (%)			
12 Monate	86.5	31.6	14.3
24 Monate	33.7	11.7	0
36 Monate	33.7	9.7	0

**Tab. 64:** Kaplan-Meier-Analyse GETCH-Score



**Abbildung 27:** Kaplan-Meier-Kurve GETCH-Score (n = 108, p = 0.001)

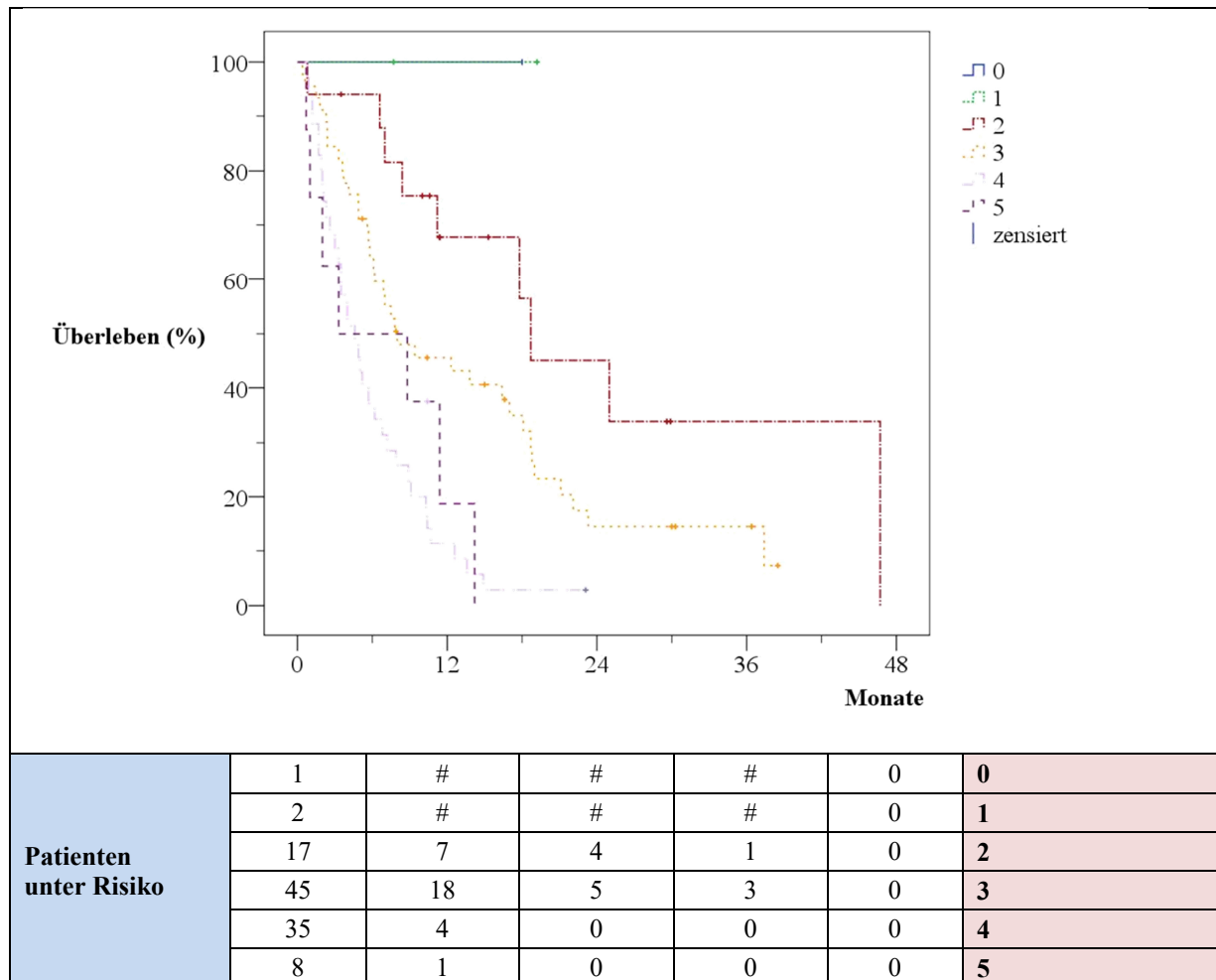
### 5.5.7 JIS

Für den JIS-Score ergab sich insgesamt ein signifikanter p-Wert ( $p < 0.0001$ ). Während die Prognose für JIS 0 und 1 aufgrund der geringen Fallzahl im vorliegenden Kollektiv nicht berechnet werden konnte, zeigte der Vergleich von JIS 2 und 3 bzw. 3 und 4 signifikant verschiedene Überlebenszeiten (18.7 vs. 8 Monate,  $p = 0.042$  bzw. 8 vs. 4.6 Monate,  $p < 0.0001$ ). Der Vergleich von JIS 1 und 2 bzw. 4 und 5 war dagegen nicht signifikant (Tab. 61, Abb. 26).

JIS	0	1	2	3	4	5
n	1	2	17	45	35	8
Median (Monate)	#	#	18.7	8.0	4.6	3.3
95%-KI	#	#	9.1-28.3	1.4-14.6	2.9-6.3	0.0-12.7
p-Wert gesamt	<b>&lt; 0.0001</b>					
0 vs. 1	#					
1 vs. 2	0.333					
2 vs. 3	0.042					
3 vs. 4	< 0.0001					
4 vs. 5	0.577					

Überlebensrate (%)						
12 Monate	#	#	67.8	45.7	11.4	18.8
24 Monate	#	#	45.2	14.6	0	0
36 Monate	#	#	33.9	14.6	0	0

**Tab. 65:** Kaplan-Meier-Analyse JIS-Score



**Abbildung 28:** Kaplan-Meier-Kurve JIS-Score (n = 108, p < 0.0001)

### 5.5.8 M-TACE

Der M-TACE-Score zeigte auch in dem vorliegenden, ausschließlich aus HCC-Patienten unter Therapie mit Sorafenib bestehenden Kollektiv eine insgesamt signifikante diskriminatorische Performance (p < 0.0001). So unterschieden sich die Prognosen Stadien II und III deutlich voneinander (p = 0.001). Allerdings konnte der M-TACE-Score die Überlebenszeiten der Patienten aus den Gruppen I und II statistisch nicht zufriedenstellend unterscheiden (p = 0.815) (Tab. 62, Abb. 27).



M-TACE	I	II	III
n	21	39	48
Median (Monate)	14.9	13.6	4.9
95%-KI	5.8-24.0	7.5-19.7	2.6-7.2
p-Wert gesamt	< 0.0001		
I vs. II	0.815		
II vs. III	0.001		
Überlebensrate (%)			
12 Monate	54.0	53.0	17.3
24 Monate	27.8	19.9	0
36 Monate	27.8	16.6	0

Tab. 66: Kaplan-Meier-Analyse M-TACES

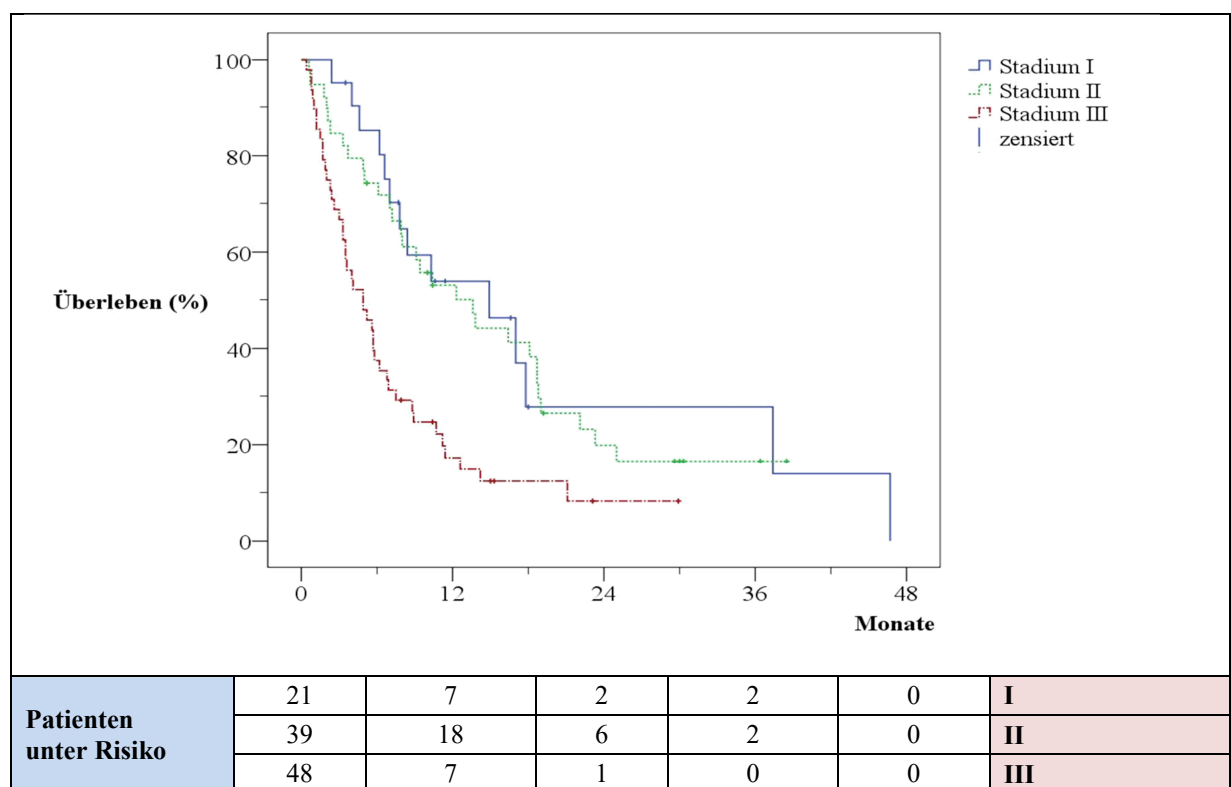


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve M-TACE-Score (n = 108, p < 0.0001)

## 5.6 Multivariate Analyse und Konstruktion eines neuen Scores

In der multivariaten Analyse zeigten sich die drei Variablen Aszites, Tumorlast und GOT sowohl in der Vorwärts- als auch in der Rückwärtsselektion der Cox-Regression als signifikante Prognosefaktoren für die Überlebenszeit der Patienten mit fortgeschrittenem HCC unter Therapie mit Sorafenib (Tab. 63).

Variablen	Koeffizient	p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
<b>Aszites*</b>	1.073	< 0.0001	2.923	1.816 - 4.703
<b>Tumorlast**</b>	0.667	0.0033	1.946	1.248 - 3.033
<b>GOT***</b>	0.540	< 0.0001	1.716	1.317 - 2.236

**Tab. 67:** Multivariate Analyse (n = 108)

\* nein/ leicht/ schwer

\*\* </ ≥ 50%

\*\*\* <55/ 55-80/ 81-110/ >110 (U/l)

Entsprechend den Ergebnissen der multivariaten Analyse erfolgte die Konstruktion des neuen Prognose-Scores aus dem klinischen Parameter Aszites ( $p < 0.0001$ , HR 2.923), dem tumorassoziierten Parameter Tumorlast ( $p = 0.0033$ , HR 1.946) und dem laborchemischen Parameter GOT ( $p < 0.0001$ , HR 1.716). Da sich für Aszites mit 1.073 der höhere Koeffizient im Vergleich zu 0.667 für die Tumorlast errechnet hatte, wurde das Vorhandensein von Aszites in der Folge mit 3 Punkten am höchsten gewichtet, für das Vorhandensein einer Tumorlast  $\geq 50\%$  des Lebervolumens wurden 2 Punkten vergeben. Die Einteilung der GOT-Werte in Gruppen ergab sich aus den für das vorliegende Kollektiv errechneten Quartilen, wobei die Werte im Hinblick auf die Anwendungsfreundlichkeit geringfügig angepasst wurden. So erhielten Patienten mit einer GOT < 55 U/l keinen Punkt, während 1 Punkt für eine GOT von 55-80 U/l, 2 Punkte für eine GOT von 81-110 U/l und 3 Punkte für eine GOT > 110 U/l verteilt wurden.

Die Punktsomme bestimmt die Zuordnung der HCC-Patienten zu einem von drei Stadien mit einhergehender Prognose bezüglich der Sorafenib-Therapie zu erwartenden Überlebenszeit. So darf bei Patienten mit maximal 3 Punkten und dem entsprechenden Stadium A von einem vergleichsweise günstigen Verlauf ausgegangen werden, während für Patienten mit 4-7 Punkten im Stadium B eine schlechtere Lebenserwartung vorhergesagt werden kann. Patienten mit 8 Punkten

und daraus resultierendem Stadium C haben dagegen schon zu Beginn der Einnahme von Sorafenib ein hohes Mortalitätsrisiko (Tab. 64).

Punkte	0	1	2	3
Aszites	nein	-	-	ja
Tumorlast $\geq 50\%$	nein	-	ja	-
GOT (U/l)	< 55	55-80	81-110	> 110

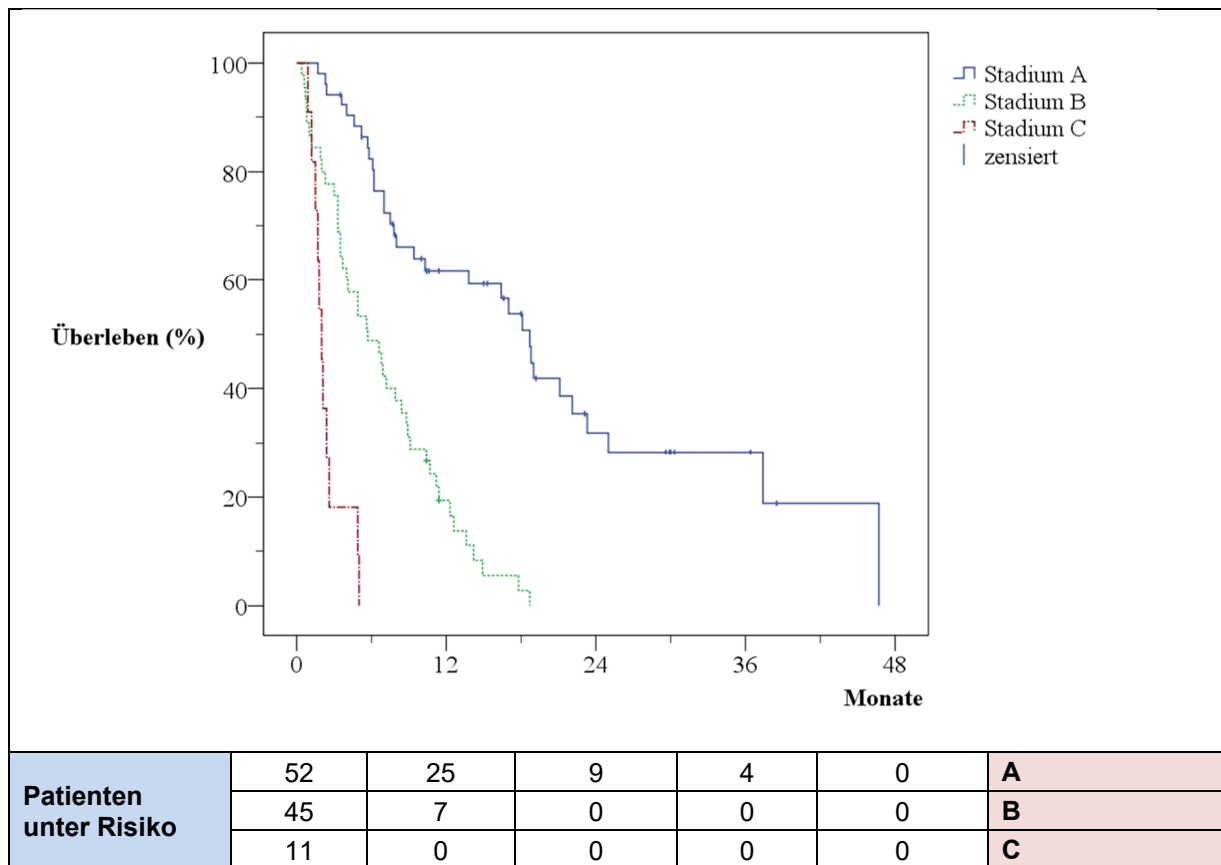
Punktsumme	Stadium	Mortalitätsrisiko
0-3	A	gering
4-7	B	mittel
8	C	hoch

**Tab. 68:** M-SOR-Score

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich für die 3 Stadien des M-SOR-Score mit einem p-Wert < 0.0001 eine signifikante Korrelation mit der Lebenserwartung. Auch die Gegenüberstellung der Stadien A und B bzw. B und C ergab jeweils p-Werte auf signifikantem Niveau ( $p < 0.0001$ ). So lebten die 52 Patienten im Stadium A im Median noch 18.7 Monate, während die 45 Patienten im Stadium B schon nach 5.7 Monaten verstarben. Für das Stadium C ( $n = 11$ ) errechnete sich dagegen eine mediane Lebenserwartung von nur 2 Monaten. Die Überlebensrate für das Stadium A betrug nach 12 Monaten 61.8% und nach 24 Monaten 31.8%, während nach 36 Monaten nur noch 28.3% der Patienten lebten. Im Stadium B ergab sich dagegen für nur ein Fünftel (19.4%) der Patienten eine Lebenserwartung von mehr als 12 Monaten und nach 24 Monaten waren alle Patienten dieser Gruppe verstorben, während im Stadium C keiner der 11 Patienten das erste Jahr der Therapie überlebte (Tab. 65, Abb. 28).

M-SOR	A	B	C
n	52	45	11
Median (Monate)	18.7	5.7	2.0
95%-KI	15.6-21.8	2.7-8.7	1.6-2.4
p-Wert gesamt	< 0.0001		
I vs. II	< 0.0001		
II vs. III	< 0.0001		
Überlebensrate (%)			
12 Monate	61.8	19.4	-
24 Monate	31.8	-	-
36 Monate	28.3	-	-

**Tab. 69:** Kaplan-Meier-Analyse M-SOR-Score



**Abbildung 30:** Kaplan-Meier-Kurve M-SOR-Score (n = 108, p < 0.0001)

## 5.7 Rangfolge der Scores nach AIC und c-Index

Die prognostische Aussagekraft der etablierten Staging-Systeme sowie des neu entwickelten M-SOR-Scores wurde anhand der für sie errechneten AIC- und c-Index-Werte in eine Rangfolge gebracht. Dabei zeigte der M-SOR-Score im Vergleich mit einem AIC = 621 und einem c-Index = 0.70 die jeweils beste Performance.

Der Okuda-Score belegte mit einem AIC = 644 den zweiten Platz, für den drittplatzierten CLIP-Score mit 645 und den JIS-Score mit 648 errechneten sich nahezu identische Werte. Eine ähnliche Verteilung der oberen Ränge ergab sich für den c-Index. Hier schnitten der CLIP-Score mit 0.67 und der JIS-Score mit 0.66 geringfügig besser ab als der Okuda-Score mit 0.64.

Auch bei den unteren Rängen war die Einteilung nach AIC- und c-Index-Wert in sich stimmig. Während die Vorhersagekraft des BCLC-Score in der Rangfolge entsprechend des AIC mit 655 den folgenden Staging-Systeme GETCH, M-TACE und Child-Pugh mit je 661 leicht überlegen war, erzielten in der Rangfolge

entsprechend des c-Index der M-TACE und der Child-Pugh-Score mit je 0.63 einen wiederum leicht besseren Wert als der BCLC- und GETCH-Score mit je 0.61.

Für die TNM-Klassifikation errechnete sich mit dem höchsten AIC-Wert (665) und dem niedrigsten c-Index in beiden Rangfolgen die geringste Vorhersagekraft (Tab. 66).

Rang nach AIC	Score	AIC	Rang nach c-Index	Score	c-Index	95%-KI
1	M-SOR	621	1	M-SOR	0.70	0.65-0.75
2	Okuda	644	2	CLIP	0.67	0.62-0.73
3	CLIP	645	3	JIS	0.66	0.60-0.72
4	JIS	648	4	Okuda	0.64	0.60-0.69
5	BCLC	655	5	M-TACE	0.63	0.58-0.68
6	GETCH	661		Child-Pugh		0.57-0.69
	M-TACE		6	BCLC	0.61	0.55-0.67
	Child-Pugh			GETCH		0.55-0.66
7	TNM	665	7	TNM	0.56	0.50-0.62

**Tab. 70:** Rangfolge der Scores nach AIC und c-Index

Um eine externe Validierung des neu entwickelten M-SOR-Scores zu simulieren, wurde das Bootstrap-Resampling-Verfahren mit 200 Wiederholungen auf das vorliegende Modell angewandt. Dabei errechnete sich bei einem minimalen Wert von 0.65 und einem maximalen Wert von 0.72 ein medianer c-Index von 0.69 (Tab. 67).

n	c-Index	Minimum	Maximum
200	0.69	0.65	0.72

**Tab. 71:** Bootstrap-Resampling-Verfahren M-SOR-Score

## 6. Diskussion

### 6.1 Patientenkollektiv

Mit einer Anzahl von 111 Patienten umfasst die vorliegende retrospektive Studie in Bezug auf die Therapie des fortgeschrittenen HCC mit dem Multikinase-Hemmer Sorafenib ein vergleichsweise großes monozentrisches **Kollektiv**.

So analysierten Koschny et al. an der Universität Heidelberg ebenfalls mit dem Ziel der Identifikation klinischer Prognosefaktoren für eine längere Überlebenszeit unter Sorafenib prospektiv die Daten von 46 Patienten [179]. Das von Bettinger et al. im Hinblick auf die prognostische Aussagekraft der wichtigsten Nebenwirkungen von Sorafenib ausgewertete Freiburger Kollektiv wies mit 112 Patienten eine nahezu identische Größe auf. [180]. Pinter et al. untersuchten an einem österreichischen Kollektiv von 59 Patienten den Nutzen und die Anwendungssicherheit von Sorafenib bei fortgeschrittener Leberzirrhose [181]. Wesentlich höhere Fallzahlen finden sich dagegen in den großen internationalen Studien zur Sorafenib-Therapie des fortgeschrittenen HCC. Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie SHARP umfasste 602 Patienten aus 121 Zentren in 21 Ländern in Europa, Nordamerika, Südamerika und Australasien, während die entsprechende Studie im asiatisch-pazifischen Raum die Daten von 226 Patienten aus 23 Zentren in China, Südkorea und Taiwan erfasste [19, 20]. Mit einem geplanten Kollektiv von mehr als 3.000 Patienten aus über 30 Nationen stellt die fortlaufende globale nicht-interventionelle Anwendungsbeobachtungsstudie GIDEON die größte bisher initiierte prospektive Studie zu Sorafenib dar. In der ersten Zwischenanalyse (2012) konnten 479 und in der zweiten Zwischenanalyse (2014) 1571 Patienten ausgewertet werden, davon stammten ca. 35% aus dem asiatisch-pazifischen Raum, ca. 30% aus Europa und ca. 24% aus den USA [14, 148].

Die Entwicklung der etablierten Staging-Systeme für das HCC erfolgte in der Regel ebenfalls an größeren Kollektiven. So basiert der GETCH-Score auf einer prospektiven Studie an 761 Patienten aus 24 westlichen Zentren und der CLIP-Score auf der retrospektiven Datenanalyse von 435 Patienten aus 16 italienischen Zentren [159, 168]. Der JIS-Score entstand als Resultat der Auswertung von 722 Patienten aus zwei Zentren in Japan, während der Okuda-Score nach 8-jähriger Sammlung der

Daten von 850 Patienten zweier ebenfalls japanischer Zentren eingeführt wurde [68, 172]. In diesen Studien lagen jedoch mit dem Einschluss von Patienten in den verschiedensten Tumorstadien deutlich inhomogenere Kollektive vor als in dem vorliegenden homogenen Sorafenib-Kollektiv.

Dementgegen variieren die Fallzahlen der Studien zum Vergleich der prognostischen Aussagekraft der für das HCC etablierten Staging-Systeme stark, wobei Studien aus Ländern mit hoher HCC-Inzidenz oft mit entsprechend größeren Kollektiven arbeiten können. So verglich Toyoda et al. die Leistungsfähigkeit der Staging-Systeme CLIP, BCLC und JIS an einer Kohorte von 1508 japanischen Patienten, andererseits umfasste die retrospektive Studie zur Überprüfung der Vorhersagekraft von sieben Staging-Systemen der US-amerikanischen Arbeitsgruppe um Huitzil-Melendez nur 187 Patienten [169, 182].

Das mediane **Alter** zu Beginn der Therapie mit Sorafenib lag bei 69.2 Jahren. In der Kaplan-Meier-Analyse ergab sich für Erkrankte, die 65 Jahre alt oder älter waren, ein signifikanter Überlebensvorteil. Mit einem Anteil von 85.6% bestand das Kollektiv überwiegend aus männlichen Patienten, wobei für das **Geschlecht** kein signifikanter Einfluss auf die Prognose nachgewiesen werden konnte.

Ähnliche Daten zeigten sich bei Koschny et al. (67 Jahre), Huitzil-Melendez et al. (64 Jahre) und SHARP (Sorafenib 64.9 Jahre und Placebo 66.3 Jahre), wobei die in den westlichen Kollektiven typischen Risikofaktoren Hepatitis C und Alkoholabusus charakteristischerweise erst im höheren Alter zur Entwicklung eines HCC führen. Als Folge der regional weit verbreiteten frühen HBV-Infektion als vorherrschende Tumorätiologie waren die Patienten der asiatisch-pazifischen Studie dagegen mit im Median 51 Jahren (Sorafenib) und 52 Jahren (Placebo) deutlich jünger. Bestätigt wird die geografisch unterschiedliche Altersverteilung in der ersten Zwischenanalyse der GIDEON-Studie: bei einem medianen Alter von 62 Jahren im Gesamtkollektiv wurde für den asiatisch-pazifischen Raum zu Therapiebeginn ein Alter von 54 Jahre ermittelt, während das mediane Alter in Europa 68 Jahre und in den USA 62 Jahre betrug. Der Anteil der männlichen Patienten lag in allen genannten Studien zwischen 75% und 87% [14, 19, 20, 169, 179].

In den meisten vergleichbaren Studien zeigt sich für das Patientenalter keine signifikante Vorhersagekraft, allerdings ermittelten Tandon et al. in einem systematischen Review von 72 Studien auch das Alter als signifikante prognostische

Variable [19, 169, 179, 183]. In einer von Iavarone et al. durchgeführten Analyse an 296 Patienten mit fortgeschrittenem HCC unter Sorafenib war ein höheres Alter in der Kaplan-Meier-Analyse entgegen der Ergebnisse im vorliegenden Kollektiv mit einer höheren Mortalitätswahrscheinlichkeit assoziiert [149]. Für das Geschlecht ergab sich auch in anderen Studien kein signifikanter Einfluss auf die Prognose [19, 169, 179, 183].

Die mediane **Überlebenszeit** des Gesamtkollektivs nach Beginn der Einnahme von Sorafenib betrug 7.8 Monate.

Für das Heidelberger Kollektiv von Koschny et al. zeigte sich ein medianes Überleben von 8.2 Monaten, die italienischen Patienten von Iavarone et al. lebten nach Therapiebeginn 10.5 Monate [149, 179]. Übereinstimmend errechnete sich in der SHARP-Studie für die Sorafenib-Gruppe eine mediane Überlebenszeit von 10.7 Monaten [19]. Die vergleichsweise geringere Lebenserwartung des Münchner Kollektivs lässt sich mit dem hohen Anteil an Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung und Leberzirrhose erklären. So ergab sich für 27% der Patienten ein Child-Pugh Stadium B und für 12.6% ein Stadium C. 15.3% der Patienten im Kollektiv befanden sich zu Therapiebeginn mit Sorafenib bereits im BCLC-Stadium D. Dagegen hatten die Patienten mit Child-Pugh Stadium A bei Koschny et al. einen Anteil von 89.5% und bei Iavarone et al. einen Anteil von 88%. In der Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie lag bei 95% der Probanden ein Child-Pugh Stadium A vor. In keiner der drei Studien fanden sich Patienten mit Child-Pugh Stadium C oder BCLC-Stadium D [19, 149, 179]. Entsprechend zeigte das österreichische Kollektiv von Pinter et al. mit 39% Child-Pugh B-Patienten und 17% Child-Pugh C-Patienten sowie mehr als einem Viertel (27%) der Erkrankten im BCLC-Stadium D eine noch geringere mediane Lebenserwartung von nur 6.5 Monaten [181]. Ein Vergleich der Überlebenszeiten mit den Studien aus dem asiatisch-pazifischen Raum ist aufgrund der unterschiedlichen Ausgangsbedingungen in Folge des für die Region charakteristischerweise hohen Anteils an HBV-Infektionen und der damit initial aggressiveren Lebererkrankung problematisch. So verstarben die Patienten des HBV-Kollektivs von Yau et al. im Median bereits nach 5 Monaten und die Sorafenib-Probanden der asiatisch-pazifischen Studie wiesen bei einer HBV-Infektionsrate von 70.7% trotz ähnlicher Zusammensetzung bezüglich des Child-Pugh Status wie in der



SHARP-Studie nach Therapiebeginn eine mediane Überlebenszeit von ebenfalls nur 6.5 Monaten auf [19, 20, 184].

## 6.2 Charakteristika und Nebenwirkungen der Therapie mit Sorafenib

In 48.6% der Fälle wurde die empfohlene Tagesdosis von 800 mg Sorafenib als **Startdosis** gewählt, weitere 37.8% der Patienten erhielten anfangs eine reduzierte tägliche Dosis von 600 mg. Eine **Änderung der Dosis** erfolgte im Verlauf bei insgesamt 45.9% der Erkrankten im Gesamtkollektiv, wobei die Dosis in insgesamt 11.7% der Fälle bei initial reduzierter Startdosis aufgrund guter Verträglichkeit sekundär gesteigert werden konnte, bei 34.2% der Patienten musste dagegen eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Im Median betrug die **Dauer der Einnahme** von Sorafenib 3.7 Monate mit einer Spannweite von 0.1-34 Monaten, eine **Unterbrechung der Einnahme** war in 25.2% der Fälle notwendig. Die **Beendigung der Therapie** mit Sorafenib erfolgte zu 26% wegen Nebenwirkungen und zu 23% aufgrund eines Progresses der Tumorerkrankung.

In der Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie nahmen mit einem Anteil von 76% deutlich mehr Patienten > 80% der empfohlenen Tagesdosis von 800 mg ein. Die Dosis musste dagegen in nur 26% der Fälle im Verlauf reduziert werden. Bei einer wesentlich längeren medianen Einnahmedauer von 5.3 Monaten war mit 37.5% allerdings häufiger eine Unterbrechung der Sorafenib-Einnahme nötig. Bei 11% der SHARP-Patienten musste die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen werden [19]. Obwohl der Prozentsatz an selektierten Probanden mit einer gut kompensierten Leberfunktion im Child-Pugh Stadium A in der europäischen Sorafenib-Gruppe der GIDEON-Studie I ähnlich hoch war, betrug der Anteil der Fälle, in denen die Sorafenib-Einnahme wegen ihrer Nebenwirkungen nicht fortgeführt werden konnte übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie 25% und war damit mehr als doppelt so groß wie in der SHARP-Studie [14]. In dem italienischen Kollektiv der SOFIA-Studie von Iavarone et al. mit 88% Patienten im Child-Pugh Stadium A war die Beendigung der Sorafenib-Therapie sogar in 40% der Fälle durch Nebenwirkungen begründet und weitere 44% der Patienten mussten die Einnahme in Folge eines Progresses der Tumorerkrankung beenden. Trotz der vergleichsweise guten Leberfunktion der Patienten von Iavarone et al. lag die

mediane Einnahmedauer analog zu der Dauer im Münchner Kollektiv bei ebenfalls nur 3.8 Monaten, wobei in 54% und damit fast doppelt so häufig wie in der SHARP-Studie eine Dosisreduktion nötig war [149]. Dagegen betrug die Einnahmedauer in dem Heidelberger Kollektiv mit 89.5% Child-Pugh A-Patienten von Koschny et al. durchschnittlich 6 Monate und nur 8.7% der Probanden begannen die Behandlung mit < 800 mg Sorafenib pro Tag, allerdings musste die Dosis bedingt durch Nebenwirkungen im Therapieverlauf bei 73.9% der Patienten reduziert werden [179].

Diarrhoe und Fatigue zählten mit je 43.2% zu den häufigsten unter Sorafenib-Therapie aufgetretenen **Nebenwirkungen**. 14.4% der Patienten entwickelten im Behandlungsverlauf ein Hand-Fuß-Syndrom. Weitere häufig diagnostizierte Nebenwirkungen im Studienkollektiv waren das Auftreten einer Hypertonie (18.9%), Übelkeit und Erbrechen (12.6%), ein Anstieg des Bilirubin (18.9%) und des TSH im Sinne einer Hypothyreose (11.7%).

Die Nebenwirkungsprofile vergleichbarer Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC mit Sorafenib zeigen im Allgemeinen eine breite Streuung der Auftretenshäufigkeiten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten neben der zwangsläufig gewissen Ungenauigkeit der zum Teil retrospektiven Datenerhebungen im Vergleich zu prospektiven Studien die Problematik des fraglichen Zusammenhangs mancher Symptome wie Fatigue oder Gewichtsverlust mit der Sorafenib-Einnahme versus der Tumorerkrankung selbst als Verursacher sein. Grundsätzlich kann jedoch festgestellt werden, dass die Entwicklung von Diarrhoe oder Fatigue in allen Studien eine häufige Nebenwirkung der Sorafenib-Einnahme darstellt. Während in dem Kollektiv von Abou-Alfa et al. ein im Vergleich zur vorliegenden Studie identischer Anteil an Patienten Diarrhoen angab, war dieser Anteil bei Koschny et al. mit 57% sogar noch größer [179, 185]. Dementgegen gaben in der SHARP- und in der ersten Auswertung der GIDEON-Studie I nur 39% bzw. 28% der Sorafenib-Probanden Episoden von Diarrhoe an [14, 19]. Auch im Hinblick auf die Fatigue ergab sich in den beiden Studien mit 22% bzw. 17% ein deutlich selteneres Auftreten als im vorliegenden Kollektiv oder bei Abou-Alfa et al. (29.9%) [14, 19, 185]. Der Vergleich der Häufigkeit des Hand-Fuß-Syndroms erwies sich als problematisch, da in der SHARP- und in der GIDEON-Studie I sowie bei Koschny et al. kombiniert das Hand-Fuß-Haut-Syndrom erfasst worden war, während in der vorliegenden Studie und bei Abou-Alfa et al. ausschließlich das Hand-Fuß-Syndrom

ohne die Einbeziehung zusätzlicher Hautreaktionen an anderen Lokalisationen ausgewertet wurde. Entsprechend ergaben sich in den drei Kollektiven mit 21%, 26% und 37% deutlich höhere Auftretensraten, wobei andererseits in der Studie von Abou-Alfa et al. mit 30.7% ein ähnlich hoher Prozentsatz der Patienten ein Hand-Fuß-Syndrom zeigte [14, 19, 179, 185]. Eine neu aufgetretene Hypertonie oder bei deren Vorbestehen eine Verschlechterung wurde in der SHARP- und in der GIDEON-Studie I mit 5% bzw. 8% ebenfalls wesentlich seltener diagnostiziert, bei Koschny et al. errechnete sich mit 17% dagegen ein nahezu identisches Ergebnis wie in dem Münchner Kollektiv. Auch bezüglich des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen stimmte die Rate in der vorliegenden Studie mit der von Koschny et al. (13%) überein, während ein Vergleich mit SHARP und der ersten Auswertung der GIDEON nicht möglich war, da diese beide Symptome getrennt erfasst und ausgewertet hatten [14, 19, 179]. In Hinblick auf das Bilirubin trat dagegen bei Koschny et al. mit 26% deutlich öfter ein Anstieg im Serum auf als in der ersten Auswertung der GIDEON-Studie (8%) oder im Münchner Kollektiv [14, 179]. Keine der zum Vergleich ausgewählten Studien hatte die Häufigkeit der Entwicklung einer Hypothyreose als Nebenwirkung der Sorafenib-Therapie erfasst.

### **6.3 Klinische Parameter**

Mit 37.8% war der chronische Alkoholabusus im Münchner Kollektiv die wichtigste **Ätiologie** des HCC. Bei 12.6% der Patienten lag eine HCV-Infektion vor, während die HBV-Infektion mit 6.3% eine nur geringe Bedeutung hatte. Für die Tumorätiologie konnte in Übereinstimmung mit anderen HCC-Studien zu Sorafenib keine Korrelation mit dem Überleben nachgewiesen werden.

Die vorliegenden Daten entsprechen der typischen Verteilung der Risikofaktoren für ein HCC in westlichen Kollektiven und belegen die Bedeutung des chronischen Alkoholabusus und der Infektion mit Hepatitis C als Hauptursachen für die Entwicklung eines HCC in Europa. So war der chronische Alkoholabusus mit 37% in dem österreichischen Kollektiv von Pinter et al. ebenfalls die häufigste Ätiologie des HCC und auch in der europäischen Kohorte der GIDEON-Studie I stand er mit 42% an erster Stelle, während die HCV-Infektion mit 33% folgte [14, 181]. Dagegen zeigte sich sowohl in dem Heidelberger Kollektiv von Koschny et al. als auch in der

Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie mit 23.9% bzw. 29% die HCV-Infektion als vorherrschende Ätiologie, während der chronische Alkoholabusus mit 21.7% und 26% in beiden Kollektiven nur zweitrangig war [19, 179]. In dem italienischen Kollektiv von Iavarone et al. ergab sich für die HCV-Infektion sogar ein Anteil von 51%, während ein Alkoholabusus nur 10% der Probanden betraf [149]. Eine mögliche Erklärung für den vergleichsweise großen Anteil an HCV-Infektionen bei italienischen im Vergleich zu deutschen HCC-Patienten dürfte die mit 2.6% wesentlich höhere Prävalenz von Anti-HCV in Italien sein, die in Deutschland bei nur 0.63% liegt [186]. Die HBV-Infektion spielte auch in den anderen westlichen Kollektiven eine geringere Rolle. Für die Heidelberger-Patienten von Koschny et al. ergab sich ein Anteil von 8.7%, für den europäische Arm der GIDEON-Studie I lag er bei 17% und in der Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie betrug der Anteil 19%. In dem Kollektiv von Iavarone et al. war bei ebenfalls 20% der Probanden eine HBV-Infektion diagnostiziert worden [14, 19, 149, 179]. Im Gegensatz dazu ist die meist frühe Infektion mit dem Hepatitis B-Virus bei Patienten in den HBV-Hochendemiegebieten des asiatischen und afrikanischen Raums die dominierende Ätiologie des HCC. So betrug der Anteil der HBV-Infektionen als Tumorausache in der asiatisch-pazifischen Studie 73%, in der asiatisch-pazifischen Kohorte der GIDEON-Studie I 84% und in dem von Yau et al. untersuchten Kollektiv der Universität Hong Kong sogar 90% [14, 20, 184].

In 29.7% der Fälle konnte in dem vorliegenden Kollektiv retrospektiv keine typische Ursache für die Entstehung des Tumors ermittelt werden, wobei für die Patienten mit kryptogener Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten mit definierter Tumoriologie kein gehäuftes Vorhandensein eines erhöhten BMI oder Diabetes mellitus nachweisbar war.

Koschny et al. konnten ebenfalls für 26.1% ihrer HCC-Patienten keine Ätiologie ermitteln, wobei die Mehrzahl dieser Patienten eine Steatosis hepatis aufwies, sodass für diese Fälle eine zugrundeliegende NASH als Ursache vermutet wurde [179]. Bei Pinter et al. betrug der Anteil der Erkrankten mit kryptogener Leberzirrhose 32% und auch in der Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie traf auf 16% der Probanden keiner der klassischen Risikofaktoren zu [19, 181].

Bei westlichen Patienten entwickelt sich das HCC entsprechend der vorherrschenden Risikofaktoren Alkoholabusus und HCV in der Mehrzahl der Fälle auf dem Boden

einer vorbestehenden Leberzirrhose. Entsprechend war bei 77.5% der Patienten des vorliegenden Kollektivs basierend auf radiologischen oder pathologischen Befunden eine **Leberzirrhose** nachweisbar. In Bezug auf die Lebenserwartung nach Beginn der Therapie mit Sorafenib konnte allerdings wie auch in anderen Studien kein signifikanter Einfluss der Leberzirrhose auf die Prognose der Erkrankten gezeigt werden [169, 179].

In der ersten Zwischenanalyse der GIDEON-Studie ergab sich für die europäische Kohorte mit 73% im Vergleich zu anderen Regionen der höchste Anteil bezüglich des Vorhandenseins einer Leberzirrhose bei HCC-Patienten. Auch die Kollektive von Koschny et al. sowie von Chevret et al. zeigten mit 82.6% bzw. 80.4% ähnliche Anteile, während in dem italienischen Kollektiv der CLIP-Investigatoren mit 96.8% fast alle Probanden eine Leberzirrhose aufwiesen [14, 159, 168, 179].

**Aszites** war zu Beginn der Therapie mit Sorafenib bei 43.2% der Patienten nachweisbar, davon litten 18.9% der Erkrankten unter einem schweren klinischen Befund mit Indikation zur Therapie.

In dem HCC-Kollektiv von Chevret et al. wurde bei 38.7% der Probanden ein Aszites diagnostiziert, während in dem US-amerikanischen Kollektiv von Huitzil-Melendez nur in 18% der Fälle ein Aszites festgestellt wurde. Eine mögliche Erklärung für dieses vergleichsweise seltene Auftreten könnte der für ein westliches Kollektiv mit 55% ebenfalls relativ geringe Anteil an Patienten mit Leberzirrhose sein [168, 169].

Als Indikator der Leberfunktion ist der Aszites Bestandteil der Okuda-Klassifikation sowie des Child-Pugh-Score und damit indirekt im CLIP-, BCLC- und JIS-Score berücksichtigt. Auch in dem vorliegenden Kollektiv konnte in der Kaplan-Meier-Analyse für das Vorhandensein von Aszites ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit gezeigt werden ( $p < 0.0001$ ), der Schweregrad der Ausprägung spielte dabei keine signifikante Rolle ( $p = 0.922$ ). In der anschließenden multivariaten Analyse errechnete sich für Aszites ebenfalls ein p-Wert auf signifikantem Niveau. In der Folge wurde das Vorhandensein von Aszites zu Beginn der Sorafenib-Therapie als Prognosefaktor in den neu entwickelten M-SOR-Score aufgenommen.

Zahlreiche andere Studien ermittelten Aszites ebenfalls als signifikanten Vorhersagewert bei HCC-Patienten. So errechnete sich beispielsweise in der Log-Rank-Analyse des Kollektivs von Chevret et al. ein signifikanter p-Wert von 0.0001. Auch in der systematischen Übersichtsarbeit von Tandon et al. zeigte der Parameter

Aszites in 33% der analysierten Studien (n = 15) einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit [21, 158, 168, 183, 187]. Allerdings wurde in vielen der vergleichbaren HCC-Studien zur Therapie mit Sorafenib wie in denjenigen von Koschny et al., Pinter et al. und Iavarone et al. nicht Aszites als Einzelparameter untersucht, sondern nur die Einteilung der Patienten nach dem Child-Pugh-Score als Einflussfaktor auf das Überleben [149, 179, 181].

Eine **Portalvenenthrombose** war in 44.1% der Fälle nachweisbar, wobei jeder zweite Befund (21.6%) einem vollständigen Verschluss der Pfortader entsprach.

In dem Kollektiv von Huitzil-Melendez et al. zeigten 30% der Patienten mit fortgeschrittenem HCC auch eine Portalvenenthrombose, während dieser Anteil in der Auswertung der Daten von Koschny et al. bei nur 26.1% lag [169, 179]. Eine mögliche Erklärung für das relativ seltenere Vorkommen der Portalvenenthrombose in den anderen Studien ist deren größerer Anteil an Probanden mit vergleichsweise weniger fortgeschrittener Lebererkrankung im Child-Pugh Stadium A, welchem bei Koschny et al. 89.5% und bei Huitzil-Melendez immerhin noch 67% der Patienten zugeordnet werden konnten [169, 179]. In dem Münchner Kollektiv befanden sich dagegen 29.7% der Erkrankten zu Therapiebeginn bereits im Child-Pugh Stadium B und bei 12.6% der Patienten entsprach die verbliebene Leberfunktion nur noch einem Stadium C.

Das Vorhandensein einer Portalvenenthrombose wird als Prognosefaktor im CLIP- und GETCH-Score berücksichtigt. Auch bei der Auswertung des vorliegenden HCC-Kollektivs konnte für Patienten ohne Portalvenenthrombose in der univariaten, nicht aber in der multivariaten Analyse ein signifikanter Überlebensvorteil ermittelt werden. Kein Unterschied ergab sich dagegen im Vergleich zwischen Befunden mit Teilthrombose und solchen mit vollständiger Thrombose der Pfortader.

Bestätigt wird dieses Ergebnis durch die systematische Übersichtsarbeit von Tandon et al., in welcher die Portalvenenthrombose in 69% der einbezogenen Studien (n = 32) zu den fünf am häufigsten signifikanten Prognosefaktoren für die Überlebenszeit bei Patienten mit HCC zählte [183].

Insgesamt 83.7% der HCC-Patienten präsentierten sich zu Beginn der Sorafenib-Therapie mit einem **ECOG-Performance Status** von 0-1.

Der Anteil der Probanden mit ECOG 0-1 in dem Heidelberger Kollektiv von Koschny et al. war mit 82.6% beinahe identisch. In der Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie befanden sich 92% und in der asiatisch-pazifischen Studie 94.6% der Patienten in diesen Stadien, während bei Iavarone et al. sowie bei Pinter et al. trotz ebenfalls fortgeschrittener Tumorerkrankung sogar jeweils 97% der Probanden einem ECOG 0-1 zugeordnet werden konnten [19, 20, 149, 179, 181]. Diese Ergebnisse belegen, dass sich die Mehrzahl der HCC-Patienten zu Beginn des palliativen Therapie Stadiums in einem noch guten Allgemeinzustand befindet.

Der ECOG-Performance Status ist Bestandteil des BCLC-Scores, wobei Patienten mit ECOG 0 den Stadien A oder B zugeteilt werden, während solche mit ECOG 1-2 als Stadium C und Patienten mit ECOG 3-4 als Stadium D klassifiziert werden. Zudem findet er in Form des Karnofsky-Index im GETCH-Score Berücksichtigung. In dem Münchner Kollektiv ergab sich für Probanden mit einem ECOG 0 im Vergleich zu Patienten mit ECOG 1 ebenfalls eine allerdings nur univariat signifikant bessere Prognose von 11.2 vs. 5.6 Monaten Überlebenszeit nach Beginn der Sorafenib-Einnahme.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Tandon et al. gehörte der ECOG-Performance Status in 75% der in die Analyse einbezogenen Studien (n = 8) zu den signifikantesten fünf Prognosefaktoren [183]. Entsprechend zeigte sich der ECOG Status in der SHARP-Studie auch bei der multivariaten Auswertung als signifikanter Einflussfaktor für die Lebenserwartung der Patienten [19]. Übereinstimmend ergab sich für das Kollektiv von Iavarone et al. im Vergleich der Stadien 0 vs. 1-2 sowohl uni- als auch multivariat ein p-Wert von  $< 0.0001$  und auch Koschny et al. errechnete in der multivariaten Analyse einen p-Wert von 0.006 für den Vergleich der ECOG Stadien 2 und  $< 2$  [149, 179].

#### **6.4 Tumorassoziierte Parameter**

Eine histologische Sicherung der Diagnose des HCC erfolgte in 54.1% der Fälle. Die **Tumordifferenzierung** hatte im vorliegenden Kollektiv einen signifikanten Einfluss auf die Prognose, wobei eine höhere Tumordifferenzierung (G 1-2) mit einem längeren Überleben assoziiert war.

In der Phase II-Studie von Abou-Alfa et al. zur Wirksamkeit und Anwendungssicherheit von Sorafenib bei 137 Patienten mit histologisch gesichertem fortgeschrittenem HCC zeigte sich in jeweils 26% der Fälle ein hochdifferenzierter (G1) bzw. mäßig differenzierter (G2) Tumor. In 15% wurde die Differenzierung als G3 eingestuft. Eine Untersuchung der prognostischen Aussagekraft der Tumordifferenzierung für die Lebenserwartung der Probanden war nicht durchgeführt worden [185]. In den anderen vergleichbaren Studien zur Sorafenib-Therapie des HCC wurde die Tumordifferenzierung weder in den Charakterisierungen der Kollektive noch als möglicher Prognosefaktor berücksichtigt. Eine Erklärung könnte die zunehmend schwindende Bedeutung der histologischen Tumorsicherung zugunsten der weniger invasiven radiologischen Tumordiagnostik entsprechend der AASLD-Kriterien sein. Erst wenn sich, beispielsweise durch neue zielgerichtete Behandlungen therapeutische Konsequenzen aus der Tumorphistologie ergeben, dürfte sich dieser Trend wieder umkehren [188].

Bei 71.2% der Patienten konnten radiologisch drei oder mehr **Tumorknoten** nachgewiesen werden, wobei die Anzahl keinen Einfluss auf die Prognose der Patienten zeigte. Allerdings wird die Anzahl der Tumorknoten mit der Unterscheidung in uninodular vs. multinodular in der TNM-Klassifikation und damit auch im JIS-Score sowie im CLIP- und BCLC-Score berücksichtigt.

In der Sorafenib-Gruppe der asiatisch-pazifischen Studie hatten mit 52% deutlich weniger Probanden drei oder mehr HCC-Herde als in der vorliegenden Studie [20]. Ein Vergleich mit den bezüglich Epidemiologie, Tumorätiologie und Therapiespezifität ähnlichen Kollektiven von Koschny et al., Pinter et al., Iavarone et al. oder der SHARP-Studie war dagegen nicht möglich, da die Anzahl der Tumorknoten in den jeweiligen Auswertungen nicht berücksichtigt worden war [19, 149, 179, 181]. Andere HCC-Studien hatten dagegen meist nur eine Unterteilung in uninodulare, multinodulare oder massive Befunde vorgenommen. So ergab sich für die 196 Patienten des Kollektivs zur externen Validierung des CLIP-Score in 45.6% ein uninodularer Tumor [160]. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Arbeitsgruppe um Chevet et al (41,6%), hier errechnete sich im Log-Rank-Test ein signifikanter p-Wert von 0.0001 [168]. In der systematischen Übersichtsarbeit von Tandon et al. fand sich die Anzahl der Tumorknoten allerdings nur in 36% der 22 Studien, welche den Parameter analysiert hatten, unter den signifikantesten fünf Vorhersagewerten [183].



Die **Tumorlast** betrug in 44.1% der Fälle mehr als die Hälfte des Lebert Volumens, wobei in der Kaplan-Meier-Analyse gezeigt werden konnte, dass Patienten mit einer Tumorlast  $\geq 50\%$  signifikant früher verstarben als solche mit einer Tumorlast von weniger als 50%. Auch in der anschließenden multivariaten Analyse errechnete sich für die Tumorlast ein p-Wert auf signifikantem Niveau. Entsprechend fand die Tumorlast ( $\leq/\geq 50\%$ ) Eingang in den neu entwickelten M-SOR-Score. Als klinischer Parameter ist der prozentuale Tumorbefall ebenfalls im Okuda-Score sowie im CLIP- und BCLC-Score enthalten.

In dem US-amerikanischen Kollektiv von Huitzil-Melendez nahm das HCC nur bei etwa jedem dritten Patienten (30%) mehr als 50% der Lebermasse ein, multivariat konnte dabei keine signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit nachgewiesen werden [169]. Ein noch geringer Anteil zeigte sich in dem CLIP-Kollektiv. Hier ergab sich für 21.2% der Patienten ein Tumorbefall von über 50%, wobei sich für die entsprechenden Patienten in Übereinstimmung mit der vorliegenden Auswertung ebenfalls eine signifikant geringere Lebenserwartung errechnete ( $p < 0.0001$ ) [159]. Auch in den HCC-Kollektiven von Collette et al. und Schöniger-Hekele et al. konnte die Tumorlast in der multivariaten Analyse als unabhängiger Vorhersagewert identifiziert werden [189, 190]. Bekräftigt werden diese Ergebnisse zudem durch die systematische Übersichtsarbeit von Tandon et al., in welcher die Tumorgroße als eine der sechs Variablen ermittelt wurde, für die sich in 72 relevanten Studien zum HCC als Prognosefaktor am häufigsten ein signifikanter p-Wert ergeben hatte [183].

Vor Beginn der Einnahme von Sorafenib wurden bei 51.4% der Patienten mit HCC bildgebend vergrößerte **Lymphknoten  $> 1$  cm** festgestellt. Ihr Vorhandensein verringerte die Überlebenszeit auf univariat signifikantem Niveau, während die bei 35.1% der Erkrankten zu diesem Zeitpunkt bereits aufgetretenen **Fernmetastasen (M1)** keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten zeigten. Dieses Ergebnis entspricht der Besonderheit des HCC im Vergleich zu anderen soliden Tumoren, bei denen das Auftreten von Fernmetastasen automatisch mit einer ungünstigeren Prognose einhergeht, während die Lebenserwartung der HCC-Patienten in hohem Maße auch von der Einschränkung der Leberfunktion und den resultierenden Komplikationen bestimmt wird. Die retrospektive Erfassung des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen erwies sich als problematisch, da ein tatsächlicher maligner Lymphknoten-Befall von einer ebenfalls möglichen

entzündlichen Lymphknoten-Reaktion im Rahmen der Grunderkrankung bei fehlender Möglichkeit der nachträglichen histologischen Sicherung nicht zu differenzieren war. In der Folge zeigt der Vergleich mit anderen Studien eine breite Streuung ihres prozentualen Vorkommens. Beide Variablen sind Bestandteil der in der Onkologie allgemein weit verbreiteten TNM-Klassifikation sowie im BCLC-Score. In dem HCC-Kollektiv von Huitzil-Melendez wurde bei 37% der Probanden der Status N1 und bei 60% der Status M1 diagnostiziert [169]. Eine Vielzahl ähnlicher Studien erhob allerdings nur den allgemeinen extrahepatischen Befall als Faktor, ohne eine Unterteilung in Lymphknoten- oder Fernmetastasen vorzunehmen. So ermittelte Iavarone et al. für nur 35% der Probanden extrahepatische Herde [149]. Dagegen zeigten in der SHARP-Studie insgesamt 51% der Patienten eine Tumoraussaat außerhalb der Leber, davon waren in 30% die Lymphknoten betroffen. Als in der SHARP-Studie definitionsgemäßer Bestandteil der Tumorlast errechnete sich für den extrahepatischen Befall zudem eine multivariat signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit der Patienten [19]. Ein ähnlicher Anteil zeigte sich in dem HBV-Kollektiv von Yau et al. (47%), wobei Patienten ohne extrahepatische Metastasen signifikant besser von der Sorafenib-Therapie profitierten. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ergaben sich hier signifikante p-Werte [184]. In der systematischen Übersichtsarbeit von Tandon et al. konnte nur eine einzige Studie identifiziert werden, in der die prognostische Aussagekraft vergrößerter Lymphknoten analysiert worden war, dort zählte ihr Vorhandensein allerdings zu den fünf Variablen mit dem höchsten Signifikanzniveau. Fernmetastasen waren dagegen in 8 Studien als möglicher Prognosefaktor berücksichtigt worden, wobei sie in 68% zu den wichtigsten fünf Variablen gehörten [183].

## 6.5 Laborchemische Parameter

Die medianen Werte der vor Beginn der Sorafenib-Therapie bestimmten laborchemischen Parameter lagen in der Mehrzahl der Fälle in einem leicht- bis mittelgradig pathologischen Bereich.

Der Entzündungsmarker **CRP** lag im Median bei 1.5 mg/dl (Normalwert  $\leq 0.5$  mg/dl), wobei ein Wert  $< 1.5$  mg/dl in der univariaten, allerdings nicht in der multivariaten

Analyse mit einem signifikant längeren Lebenserwartung assoziiert war. Das CRP ist in keinem der für das HCC etablierten Staging-Systeme enthalten, fand jedoch in den von der Münchner Arbeitsgruppe an einem TACE-Kollektiv entwickelten M-TACE-Score Eingang [152].

In den meisten anderen vergleichbaren Publikationen zum HCC wird der CRP-Wert ebenfalls nicht berücksichtigt [19, 149, 168, 179, 181]. Übereinstimmend konnte in der systematischen Übersichtsarbeit von Tandon et al. aus insgesamt 72 Studien nur eine einzige ermittelt werden, in welcher das CRP auf seine Vorhersagekraft für die Lebenserwartung von Patienten mit HCC getestet worden war und dabei zu den fünf signifikantesten Variablen gehörte [183]. Die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Zheng et al. zur prognostischen Rolle des CRP bei HCC-Patienten mutmaßt, dass die Korrelation eines erhöhten CRP mit einem kürzeren Überleben durch eine möglicherweise ebenfalls prognoseverschlechternde Entzündungsreaktion im Rahmen der Tumorerkrankung oder durch tumorassoziierte Parameter wie die Größe des HCC als Confounder bedingt sein könnte [191].

Der mediane **Albumin**-Wert befand sich mit 3.7 g/dl im unteren Normalbereich. Insgesamt konnte in der Kaplan-Meier-Analyse für die Quartile mit höheren Albumin-Werten eine signifikant bessere Prognose nachgewiesen werden, multivariat ließ sich dieses Ergebnis aber nicht bestätigen. Das Albumin als Parameter der hepatischen Syntheseleistung ist Bestandteil des für die Stadieneinteilung der Leberzirrhose etablierten Child-Pugh-Scores und findet sich damit indirekt auch im CLIP-, BCLC- und JIS-Score. Außerdem ist der Albumin-Wert als eine von vier Variablen im Okuda-Score enthalten.

Mit 3.9 g/dl ergab sich in der Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie ein fast identischer medianer Albuminwert. Hier konnte allerdings auch in der multivariaten Analyse eine signifikante prognostische Aussagekraft für die Überlebenszeit der Probanden festgestellt werden, während sich bei Iavarone et al. ebenfalls nur eine univariate Signifikanz zeigte [19, 149]. In den Kollektiven von Chevret et al. und Huitzil-Melendez et al. waren die medianen Albumin-Werte mit 3.3 g/dl und 3.2 g/dl dagegen niedriger als in der SHARP-Studie und in dem vorliegenden Kollektiv. In der Kaplan-Meier-Analyse von Chevret et al. lebten Patienten mit einem Albumin  $\geq 3.5$  g/dl signifikant länger, wobei sich multivariat auch in dieser Arbeit sowie bei Huitzil-Melendez et al. keine Signifikanz errechnete [168, 169]. Zahlreiche weitere HCC-

Arbeitsgruppen wie die von Kirchner et al., Lei et al. oder Yang et al. identifizierten Albumin ebenfalls als univariat und teilweise auch als multivariat signifikanten Vorhersagewert [192-194]. Bestätigt wird die große Bedeutung der Albuminwerte als naheliegendem Prognosefaktor bei HCC-Patienten durch die systematische Übersichtsarbeit von Tandon et al., in welcher er zu den am häufigsten auf eine mögliche Korrelation mit der Lebenserwartung untersuchten Variablen gehörte. Ein signifikant unabhängiger Einfluss auf die Überlebenszeit konnte übereinstimmend mit den uneinheitlichen Ergebnissen der anderen Studien auch hier nur in 44% (7/16) der Fälle ermittelt werden [183].

Der mediane Wert für **Bilirubin** betrug im Münchner Kollektiv 1.2 mg/dl und lag damit leicht oberhalb des Normalbereichs von < 1.0 mg/dl. Patienten mit Werten < 0.9 mg/dl vor Beginn der Einnahme von Sorafenib überlebten signifikant länger (Median 10.4 Monate) als solche mit Werten > 1.9 mg/dl (Median 3.7 Monate). Mit Ausnahme der TNM-Klassifikation ist Bilirubin in allen der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Staging-Systemen entweder direkt oder indirekt über den Child-Pugh-Score als Variable enthalten.

Auch in der systematischen Übersichtsarbeit von Tandon et al. zählte Bilirubin zu den sechs Parametern, welche am häufigsten als Prognosefaktoren für das Überleben von Patienten mit HCC identifiziert worden waren. So analysierten insgesamt 24 Studien seinen Einfluss auf die Lebenserwartung, wobei in 63% (15/24) der Arbeiten eine unabhängige Korrelation auf signifikantem Niveau belegt werden konnte [183]. Iavarone et al. und Koschny et al. ermittelten in ihren Sorafenib-Kollektiven mediane Bilirubinwerte von nahezu identischen 1.2 bzw. 1.3 mg/dl, wobei sich bei Iavarone ebenfalls eine nur univariate Signifikanz ergab, während Koschny et al. überhaupt keinen Einfluss auf die Prognose feststellen konnte [149, 179]. Dagegen lag der Wert in der Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie übereinstimmend mit dem vergleichsweise wesentlich höheren Anteil an Patienten im Child-Pugh Stadium A nur bei 0.7 mg/dl. Wie schon für Albumin konnte hier auch für Bilirubin in der multivariaten Analyse ein signifikanter p-Wert errechnet werden, analoge Ergebnisse lieferte die Auswertung von Chevret et al. bei der Entwicklung des GETCH-Scores für einen Cut-off von  $\geq 50 \mu\text{mol/l}$  (= 2.9 mg/dl) [19, 168].

Mit 83 U/l ergab sich für die **GOT** ein im Median leichtgradig erhöhter Wert (Normalwert  $\leq 50$  U/l), welcher mit der Überlebenszeit signifikant korrelierte. So lebten Patienten mit GOT  $< 56$  U/l im Median noch 16.4 Monate, wohingegen Patienten mit GOT  $> 115$  U/l schon nach 3.3 Monaten verstarben. In der multivariaten Analyse ließ sich die univariate Signifikanz der GOT als Prognosefaktor bestätigen. Entsprechend wurde sie als einziger Laborparameter in dem neu entwickelten M-SOR-Score als Variable berücksichtigt. Im Hinblick auf die Anwendungsfreundlichkeit des Scores erfolgte eine geringfügige Anpassung der Grenzwerte: So erhielten Patienten mit einer GOT  $< 55$  U/l keinen und mit einer GOT von 55-80 U/l nur 1 Punkt. Eine GOT im Bereich von 81-110 U/l wurde mit 2 Punkten ebenso schwer gewichtet wie eine Tumorlast  $\geq 50\%$ , während eine GOT  $> 110$  U/l mit 3 Punkten bezüglich des Impacts dem Vorhandensein von Aszites gleichgesetzt wurde. Die GOT findet sich vor allem in den Mitochondrien der Zellen und kommt außer in Hepatozyten hauptsächlich in Skelett- und Herzmuskelzellen vor. Ein Anstieg ihrer Aktivität im Serum deutet allgemein auf eine schwerwiegendere Schädigung dieser Zellen hin [195, 196]. Die GOT ist in keinem der untersuchten etablierten Staging-Systeme für das HCC enthalten.

In dem aus 187 Patienten mit fortgeschrittenem HCC bestehenden US-amerikanischen Kollektiv von Huitzil-Melendez et al. konnte die GOT in der multivariaten Analyse ebenfalls als unabhängiger Prognosefaktor für die Überlebenszeit identifiziert werden, während sich in dem Heidelberger Kollektiv von Koschny et al. (mediane GOT 97 U/l) in der Kaplan-Meier-Analyse zwar ein signifikanter p-Wert für die GOT errechnete, dieses Ergebnis sich multivariat allerdings nicht bestätigte [169, 179]. Übereinstimmend zeigte die univariate, nicht aber die multivariate Analyse von Chevret et al. ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit einer GOT  $\geq 2$  ULN [168].

Für die Leberenzyme **GGT** mit im Median 257.5 U/l (Normalwert  $\leq 60$  U/l) und **AP** mit im Median 189 U/l (Normalwert 40-130 U/l) ließ sich im vorliegenden Kollektiv eine jeweils moderate Erhöhung nachweisen. Univariat zeigten beide einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer, wobei ein höherer Wert mit einer schlechteren Prognose einherging. Der GETCH-Score enthält als einziger der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Systeme die AP als Variable, während die GGT in keinem der Originalscores berücksichtigt werden.

Entsprechend zählte die  $AP \geq 2$  ULN in der Studie von Chevret et al. von 1999, auf deren Basis in der Folge der GETCH-Score entwickelt wurde, zu den fünf multivariat signifikanten Prognosefaktoren [168]. Übereinstimmende Ergebnisse lieferten die SHARP-Studie und die Studie zum Vergleich verschiedener Staging-Systeme von Huitzil-Melendez, in welchen die AP in der Cox-Regression ebenfalls als signifikanter Prognosefaktor für das Überleben der Patienten mit fortgeschrittenem HCC identifiziert werden konnte [19, 169].

Chevret et al. hatten als eine der wenigen Arbeitsgruppen auch die GGT in ihre Analyse einbezogen, univariat errechnete sich für einen Wert  $\geq 2$  ULN eine signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit, in der anschließenden multivariaten Analyse ergab sich allerdings kein signifikanter p-Wert [168]. In der Arbeit von Tandon et al. war die GGT in nur 7 der insgesamt 72 Studien überhaupt berücksichtigt worden, wobei eine einzige (14%, 1/7) einen unabhängig signifikanten Einfluss auf die Lebenserwartung der Patienten ermitteln konnte [183].

Der für das HCC etablierte Tumormarker **AFP** war im Studienkollektiv zu Beginn der Therapie mit Sorafenib bereits deutlich über den physiologischen Grenzwert von  $\leq 15$  ng/ml erhöht (Median 173 ng/ml). In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf das Überleben. Während Patienten mit  $AFP < 15$  ng/ml im Median noch 14.9 Monate lebten, verstarben Patienten mit  $AFP \geq 15$  ng/ml im Median schon nach 7 Monaten. In der Cox-Regression konnte allerdings keine signifikante Korrelation mit der Lebenserwartung bestätigt werden. Das AFP ist als Prognosefaktor sowohl im CLIP-Score mit einem Cut-off von 400 ng/ml als auch im GETCH-Score mit einem Cut-off von 35 µg/l enthalten.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Tandon et al. war der AFP-Wert mit einem Vorkommen in 41 der insgesamt berücksichtigten 72 Studien die mit Abstand am häufigsten untersuchte Variable (Child-Pugh 33/72, Tumorgröße 33/72, PVT 32/72). Davon zählte er aber nur in der Hälfte dieser Studien (20/41, 49%) auch zu den fünf signifikantesten Vorhersagewerten für die Überlebenszeit der HCC-Patienten [183]. Übereinstimmend konnte in den jeweiligen Kollektiven von Koschny et al., Huitzil-Melendez et al., Chevret et al. und der SHARP-Studie für das AFP eine unabhängig signifikante Assoziation mit der Prognose der Patienten nachgewiesen werden, wobei eine direkte Gegenüberstellung aufgrund unterschiedlicher Grenzwerte und Einheiten nicht möglich war. So hatten Huitzil-Melendez et al. und

die Arbeitsgruppe der SHARP-Studie das AFP als stetigen Wert analysiert, während bei Chevret et al. ein Cut-off von 35 µg/l und bei Koschny et al. ein Cut-off von 200 U/ml gewählt worden war [19, 168, 169, 179].

## 6.6 Prognosefaktoren im Verlauf der Therapie mit Sorafenib

Das Auftreten von **Diarrhoe** war im vorliegenden Kollektiv mit einem Anteil von 43.2% die häufigste Nebenwirkung der Therapie mit Sorafenib. Während 20.8% der Patienten nur leichte Beschwerden angaben, zeigten 41.7% eine mittlere und 37.5% eine schwere Ausprägung. In der Kaplan-Meier-Analyse erwies sich das Auftreten von mittelschwerer und schwerer Diarrhoe als signifikanter Einflussfaktor auf die Überlebenszeit. Während Patienten, die keine oder nur leichte Diarrhoe entwickelten, im Median nur noch 6.8 Monate lebten, lag die Lebenserwartung von Erkrankten mit mittelschwerer und schwerer Diarrhoe im Median bei 14.9 Monaten ( $p = 0.011$ ). Ähnliche Daten finden sich in dem von Bettinger et al. retrospektiv analysierten Freiburger-Kollektiv mit 112 an einem fortgeschrittenen HCC erkrankten Patienten unter Sorafenib-Therapie. Auch hier war das Auftreten von Diarrhoe mit 32.1% die häufigste Nebenwirkung, wobei für Patienten mit Diarrhoe ein signifikant längeres medianes Überleben von 14.1 Monaten im Vergleich zu 7.1 Monaten bei Patienten ohne Diarrhoe gezeigt werden konnte [180]. Übereinstimmende Ergebnisse lieferte zudem die prospektive Analyse des Heidelberger Kollektivs von Koschny et al. mit 46 HCC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium unter Sorafenib. Die häufigste Nebenwirkung der Therapie war mit 32.6% ebenfalls das Auftreten von Diarrhoe. Für Patienten mit mittlerer oder schwerer Diarrhoe (41.3%, Grad 2-3) ergab sich eine signifikant bessere Prognose mit einer medianen Lebenserwartung von 11.8 Monaten, wohingegen Patienten ohne oder mit nur leichter Diarrhoe (Grad 0-1) im Median schon nach 4.2 Monaten verstarben [179].

14.4% der HCC-Patienten entwickelten unter Sorafenib-Einnahme ein **Hand-Fuß-Syndrom**. Für die 16 Patienten mit Hand-Fuß-Syndrom zeigte sich im vorliegenden Kollektiv eine signifikant längere Überlebenszeit von im Median 46.7 Monaten. Die Vergleichsgruppe ohne Hand-Fuß-Syndrom ( $n = 92$ ) hatte mit im Median nur 6.8 Monaten Überlebenszeit eine deutlich schlechtere Prognose. Dagegen konnte weder

in dem Freiburger-Kollektiv von Bettinger et al. noch in dem Heidelberger-Kollektiv von Koschny et al. ein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit für das Hand-Fuß-Syndrom nachgewiesen werden [179, 180]. Auch Vincenzi et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie an 65 Patienten mit fortgeschrittenem HCC die prognostische Aussagekraft des Auftretens hauttoxischer Nebenwirkungen im ersten Monat der Sorafenib-Therapie. Während die Gruppe mit früher Hauttoxizität eine signifikant längere mediane Zeit bis zum TTP zeigte (8.1 vs. 4 Monate,  $p = 0.006$ ), konnte in Bezug auf die mediane Überlebenszeit nur ein nicht-signifikanter Trend zu einer besseren Prognose ermittelt werden (11.2 vs. 7.8 Monate,  $p = 0.09$ ) [197]. Poprach et al. beschreiben bei Patienten mit Nierenzellkarzinom ein signifikant besseres Überleben beim Auftreten eines HFS unter Therapie mit Sunitinib und eine ähnliche, allerdings nicht signifikante Tendenz bei Therapie unter Sorafenib [198].

Trotz der Identifikation von zwei signifikanten Prognosefaktoren nach Beginn der Sorafenib-Einnahme wurden diese Therapie-assoziierten Parameter in der Entwicklung des M-SOR-Scores nicht weiter berücksichtigt, da es die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war, ein prätherapeutisches Staging-System zu entwickeln. Analog zum ART-Score bei der TACE-Therapie wäre jedoch zukünftig die Entwicklung eines Prognose-Systems für Patienten unter Sorafenib-Therapie denkbar, der unter Berücksichtigung bestimmter prognostisch relevanter Phänomene während der Therapie eine Aussage darüber zulässt, ob eine Fortsetzung der Sorafenib-Einnahme sinnvoll ist [199]. Dieser interessante Ansatz wird insbesondere dann relevant werden, sobald etablierte Therapiealternativen für Patienten mit Sorafenib-Versagen verfügbar sind.

## **6.7 Prognostische Aussagekraft der Originalscores**

Zwar werden zunehmend Forderungen nach therapiespezifischen Staging-Systemen für das HCC laut, dennoch dürfen neue Staging-Systeme erst dann als relevant in dem bereits unübersichtlichen Feld der HCC-Scores angesehen werden, wenn sie im Vergleich zu den etablierten HCC-Staging-Systemen und insbesondere BCLC eine überlegene diskriminatorische und prognostische Performance beweisen [1, 22, 64].



Auf dem Weg zur Einführung des neuen M-SOR-Scores war daher zunächst eine genaue Analyse der Performance der etablierten HCC-Staging-Systeme in dem hier vorliegenden homogenen Sorafenib-Kollektiv notwendig.

### **6.7.1 Child-Pugh-Score**

Zu Beginn der Therapie mit Sorafenib lag bei 79.3% der Erkrankten eine Leberzirrhose vor. Davon konnten wiederum 36.9% der Patienten dem Child-Pugh Stadium A zugeordnet werden, für 29.7% ergab sich ein Child-Pugh Stadium B mit einer Überlebenszeit von 4.6 Monaten und 12.6% der Patienten wiesen zu Behandlungsbeginn ein Stadium C auf. Sie verstarben im Median schon nach 3.5 Monaten. Da sich die Überlebenszeiten der Patienten ohne Leberzirrhose und der Patienten im Child-Pugh Stadium A nicht signifikant unterschieden (14.9 vs. 12.3 Monate), wurden erstere in die Child A-Gruppe integriert, um eine Vergleichbarkeit mit den anderen Studien zu ermöglichen. Der zusammengefasste Prozentsatz an Patienten im Child-Pugh Stadium A betrug in der vorliegenden Arbeit somit insgesamt 57.6%.

In den großen multizentrischen, randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase III-Studien zur Sorafenib-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC ergaben sich aufgrund der strengen Studien-Einschlusskriterien jeweils hohe Anteile an Probanden im Child-Pugh Stadium A. Während dieser in der Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie 95% betrug, lag er in der asiatisch-pazifischen Studie bei 97.3%, die übrigen Patienten befanden sich im Child Stadium B. In beiden Studien zählte ein Child-Pugh Stadium C zu den Ausschlusskriterien [19, 20]. Dagegen analysiert die Arbeitsgruppe der fortlaufenden GIDEON-Studie ein unselektiertes Patientengut, welches die tatsächlichen klinischen Verhältnisse widerspiegeln soll. In der ersten bzw. zweiten Auswertung konnten nur 58% bzw. 61% der Patienten dem Child-Pugh Stadium A zugeordnet werden und auf 28% bzw. 23% traf ein Child-Pugh Stadium B zu, wobei auch hier nur jeweils 2% der Probanden eine Leberzirrhose im Stadium C aufwiesen. In der ersten Untergruppenanalyse zeigte sich für Europa ein mit 70% höherer Anteil an Patienten im Child-Pugh Stadium A, während dieser in der Child B-Gruppe niedriger (28%) und in der Child C-Gruppe nahezu identisch (1%) war [14, 148]. Eine Erklärung für diese im weltweiten Vergleich relativ günstigen Prozentsätze ist, dass Sorafenib im Stadium Child C prinzipiell kontraindiziert ist und nur bei

wenigen Patienten im Sinne einer Einzelfallentscheidung eingesetzt werden kann. Das Heidelberger Sorafenib-Kollektiv von Koschny et al. sowie das italienische Sorafenib-Kollektiv von Iavarone et al. beinhaltete mit 89.5% bzw. 88% einen ebenfalls hohen Anteil an Child A-Patienten, während das HCC-Kollektiv von Huitzil-Melendez et al. ähnliche Werte wie in der vorliegenden Arbeit zeigte (Child A 67%, B 29%, C 4%) [149, 169, 179]. Eine deutlich schlechtere Leberfunktion ergab sich dagegen in dem österreichischen Kollektiv von Pinter et al., in welchem die Anwendungssicherheit und der Nutzen von Sorafenib speziell bei Patienten mit Child-Pugh Stadium B (39%) und C (17%) untersucht worden war [181].

Der Child-Pugh-Score setzt sich aus drei laborchemischen und zwei klinischen Parametern zusammen und wurde für die Schweregradeinteilung der Leberzirrhose entwickelt [143]. Entsprechend berücksichtigt der Child-Pugh-Score keine tumorassoziierten Variablen, ist aber selbst als Prognosefaktor Bestandteil der für das HCC etablierten Staging-Systeme CLIP-Score, BCLC-Score und JIS-Score. Bei der Anwendung auf die Tumorpatienten des vorliegenden Kollektivs zeigte der Child-Pugh-Score trotzdem eine insgesamt signifikante prognostische Aussagekraft ( $p = 0.001$ ). Dieses Ergebnis bestätigt, dass die Lebenserwartung der Patienten mit HCC nicht allein durch die Neoplasie, sondern in hohem Maße auch durch die vom Child-Pugh-Score erfasste Leberfunktion bestimmt ist. Allerdings ergab sich sowohl für Patienten ohne Leberzirrhose und Patienten im Child-Pugh Stadium A als auch für Patienten im Child-Pugh Stadium B und C jeweiliges kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten. In der Rangfolge nach AIC und c-Index platzierte sich der Child-Score dementsprechend im unteren Drittel.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Tandon et al. zählte der Child-Pugh-Status zu den sechs am häufigsten als unabhängig signifikant identifizierten Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit von HCC-Patienten. Auch in der multivariaten Analyse der SHARP-Studie konnte der Child-Pugh-Status als signifikanter Prognosefaktor ermittelt werden. Entsprechend wurde in dem Kollektiv von Huitzil-Melendez in der Cox-Regression für Child A- im Vergleich zu Child B-Patienten eine signifikant längere Überlebenszeit nachgewiesen [19, 169]. Dagegen gehörte in den Studien von Koschny et al. und Iavarone et al. das Child-Pugh-Stadium nicht zu den signifikanten Vorhersagewerten [179]. Übereinstimmende Ergebnisse zeigten sich in der Analyse des Kollektivs von Yang et al. aus 51 asiatischen HBV-Patienten mit fortgeschrittenem HCC. Analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie betont

Yang in seiner Publikation, dass der Child-Pugh Status seiner mit Sorafenib behandelten Patienten nicht mit deren Lebenserwartung assoziiert war. So starben Child A-Patienten im Mittel nach 5.5 und Child B/C-Patienten nach 5 Monaten ( $p = 0.24$ ) [184].

Bei der Betrachtung der Einzelparameter des Child-Pugh-Scores konnte in der multivariaten Analyse nur Aszites als signifikanter Prognosefaktor für das Überleben der HCC-Patienten unter Therapie mit Sorafenib bestätigt werden. In der Folge wurde das Vorhandensein von Aszites als Variable in den neu entwickelten Score aufgenommen. Für Bilirubin und Albumin errechnete sich ein jeweils univariat signifikanter Einfluss auf die Lebenserwartung, dagegen zeigten der Quick sowie die Diagnose einer HE keine signifikante Vorhersagekraft.

### **6.7.2 TNM-Klassifikation**

62.2% der Patienten präsentierten sich zu Beginn der Therapie mit einer weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung im Sinne eines TNM-Stadium IV. Das Stadium III traf auf 27% der Erkrankten zu, wobei Patienten im Stadium III kaum länger lebten als Patienten mit TNM IV (7 vs. 6.8 Monate). Dagegen ergab sich für die 10 Patienten im Stadium II (9%) eine mediane Lebenserwartung von 23.3 Monaten. Aufgrund der geringen Patientenzahl ( $n = 2$ ) waren die Ergebnisse für das TNM-Stadium I nicht verwertbar.

Eine ähnliche prozentuale Zusammensetzung findet sich in dem Kollektiv der Phase II-Studie zu Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC von Abou-Alfa et al. sowie in dem Kollektiv von Huitzil-Melendez et al. zum Vergleich verschiedener Staging-Systeme beim fortgeschrittenen HCC. Das unselektierte große Kollektiv der GIDEON-Studie beinhaltete zu jeweils einem Drittel Patienten im TNM-Stadium IV (35%) und TNM-Stadium III (36%), während 14% einen Tumor im Stadium II aufwiesen. Das TNM-Stadium I war mit 6% vertreten. Bei der Untergruppenauswertung errechneten sich für Europa ähnliche Werte, wobei der Anteil an Patienten im TNM-Stadium III mit 41% etwas höher ausfiel und dafür nur 28% der Patienten ein TNM-Stadium IV zeigten [14].

Die TNM-Klassifikation wurde für die Stadieneinteilung solider Tumore entwickelt, wobei das Ausmaß der Erkrankung anhand von drei Faktoren bewertet wird: die Tumorausdehnung (T) umfasst die Anzahl der Knoten, die Größe sowie die Invasion

von Gefäßen oder angrenzender Organe, außerdem werden das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) berücksichtigt [156, 157]. Entsprechend enthält sie keine Variablen zur Erfassung der für die Prognose der Patienten mit HCC ebenfalls entscheidenden Leberfunktion. In dem vorliegenden Kollektiv konnte die TNM-Klassifikation zwar eine insgesamt signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit der Patienten zeigen, allerdings ergab sich nur für die Gegenüberstellung der Stadien II und III eine signifikante Trennschärfe. Verglichen mit den speziell für das HCC entworfenen Staging-Systemen war die TNM-Klassifikation in der Rangfolge sowohl nach AIC als auch nach c-Index erwartungsgemäß deutlich unterlegen.

### **6.7.3 Okuda-Score**

Die Mehrzahl der Patienten (65.8%, n = 73) zeigte ein Okuda-Stadium II. Für sie errechnete sich eine mediane Lebenserwartung von 6.2 Monaten, die Überlebensraten betrugen 24.6% nach 12 Monaten und je 3.2% nach 24 und 36 Monaten. Mit einem Anteil von 30.6% folgte die Gruppe im Stadium I, für welche sich eine dreifache Überlebenszeit von 18.8 Monaten mit Überlebensraten von 68.5% nach 12 Monaten, 38.8% nach 24 Monaten und 34% nach 36 Monaten ergab. Die Patienten im Okuda-Stadium III (3.6%) verstarben dagegen im Mittel bereits nach 2.6 Monaten.

In der Originalarbeit von Okuda et al. von 1985 war der natürliche Verlauf und die Prognose des HCC an insgesamt 850 Patienten mit unterschiedlich fortgeschrittener Tumorerkrankung untersucht worden. Die deutlich geringeren Überlebenszeiten im Vergleich zu denen der vorliegenden Studie spiegeln den Therapiefortschritt in der Behandlung des HCC der letzten Jahrzehnte und die frühere Diagnosestellung wider [68, 200-202]. So befanden sich 32% der Patienten im Okuda-Stadium I, wobei ihre Lebenserwartung im Median nur 11.5 Monate betrug. Die Probanden im Stadium II (54.8%) verstarben schon nach 3 Monaten und für die 13.2% der Patienten im Okuda-Stadium III errechnete sich eine mediane Überlebenszeit von 0.9 Monaten [68]. Ein vergleichsweise höherer Anteil an Patienten im Okuda-Stadium I fand sich mit 49% in dem Kollektiv von Huitzil-Melendez. Weitere 40% der Probanden konnten dem Stadium II zugeordnet werden, während sich für 11% das Okuda-Stadium III ergab [169].

Der Okuda-Score wurde speziell für das HCC entwickelt, wobei das damalige Studienkollektiv entsprechend der 1985 verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten aus Patienten mit eher fortgeschrittenem Tumor bestand. Als multimodales Staging-System berücksichtigt er die prozentuale Tumorlast (Cut-off 50%), sein Schwerpunkt liegt mit den drei Parametern Aszites, Albumin und Bilirubin aber auf der Bewertung der Leberfunktion [68]. In dem ebenfalls aus Patienten mit fortgeschrittenem HCC bestehenden vorliegenden Kollektiv zeigte der Okuda-Score insgesamt sowie bei der Gegenüberstellung der einzelnen Stadien eine signifikante prognostische Aussagekraft. Auch im Vergleich der etablierten Staging-Systeme belegte er in der Rangfolge nach AIC hinter dem neu entwickelten M-SOR-Score den zweiten Platz. Bei der Betrachtung des c-Index zählte der Okuda-Score ebenfalls zu den besten Staging-Systemen. Die vorliegenden Ergebnisse bekräftigen den erheblichen Einfluss der Leberfunktion in Relation zu der Tumorerkrankung bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC. In anderen Studien mit inhomogenen Kollektiven sowie bei Patienten im frühen Tumorstadium besitzt der Okuda-Score dagegen nur eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit [158, 189, 200, 203-206].

Übereinstimmend mit den guten Ergebnissen für seine prognostische Aussagekraft enthält der Okuda-Score mit den Variablen Tumorlast und Aszites zwei der drei in der vorliegenden multivariaten Analyse als unabhängig signifikante Vorhersagewerte identifizierten Faktoren, welche konsekutiv auch in den neu entwickelten M-SOR-Score integriert worden waren. Für die Laborwerte Albumin und Bilirubin hatten sich in der univariaten, nicht aber in der multivariaten Analyse ebenfalls signifikante p-Werte ergeben.

#### **6.7.4 CLIP-Score**

Die Einteilung anhand des CLIP-Score ergab im vorliegenden Kollektiv für 28.8% der Patienten eine Punktesumme von  $\geq 4$ , wobei ein vergleichbarer Anteil mit je 29.7% und 25.2% die Kriterien für 2 bzw. 3 CLIP-Punkte erfüllte. Die jeweiligen medianen Überlebenszeiten lagen für CLIP  $\geq 4$  bei 3.5 Monate, für CLIP 3 bei 6.9 Monate und für CLIP 2 bei 8.4 Monate. 14.4% der Erkrankten befanden sich zu Beginn der

Therapie mit Sorafenib im CLIP-Stadium 1, ihre mediane Lebenserwartung lag bei 18.8 Monaten.

In der Untergruppenauswertung der GIDEON-Studie für Europa sowie in dem italienischen Sorafenib-Kollektiv von Iavarone et al. wiesen dagegen nur 10% bzw. 12% der Patienten ein CLIP-Stadium  $\geq 4$  auf, die Prozentsätze für CLIP 2 und 3 betrugen 23% bzw. 34% und 27% bzw. 24%. Der Anteil an CLIP 1-Patienten von 27% bzw. 28% war in beiden Studien dafür doppelt so hoch wie in dem Münchner Kollektiv [14, 149]. Ähnliche Werte für CLIP 2 und 3 zeigten sich auch in dem HCC-Kollektiv von Huitzil-Melendez (31% bzw. 23%), für 19% traf nur 1 CLIP-Punkt zu, während 18%  $\geq 4$  CLIP-Punkte erfüllten [169].

Neben dem Child-Pugh-Score als Indikator für die Leberfunktion beinhaltet der CLIP-Score die drei Parameter Tumormorphologie, AFP und Pfortaderthrombose [68, 159]. Damit liegt der Schwerpunkt des CLIP-Score im Gegensatz zum Okuda-Score und dem in der vorliegenden Arbeit neu entwickelten M-SOR-Score eher auf der Tumorerkrankung als auf der Leberfunktion.

Bei der Anwendung auf die Patienten mit fortgeschrittenem HCC des Münchner Kollektivs zeigte der CLIP-Score eine insgesamt signifikante Korrelation mit der Prognose, allerdings konnte nur für die Gegenüberstellung der CLIP-Stadien 3 und  $\geq 4$  eine signifikante Differenz der Überlebenszeiten nachgewiesen werden, während sich die Überlebenszeiten der Stadien 0-3 nicht signifikant voneinander unterschieden. In der Rangfolge nach dem c-Index belegte der CLIP-Score nach dem M-SOR-Score trotzdem den zweiten Platz, während er in der Rangfolge nach dem AIC auch dem Okuda-Score unterlegen war.

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen bestätigt eine Vielzahl unterschiedlicher Studien die hohe prognostische Aussagekraft des CLIP-Scores für die Lebenserwartung von Patienten mit HCC. So ermittelte die systematische Übersichtsarbeit von Tandon et al. den CLIP-Score als eine der sechs Variablen, welche in den 72 untersuchten HCC-Studien am häufigsten zu den fünf signifikanten Prognosefaktoren gehört hatten. Im Vergleich mit den anderen fünf besten Variablen ergab sich für den CLIP-Score mit 73% zudem der höchste Anteil an Studien (11/15), in welchen er zu den fünf signifikantesten Prognosefaktoren zählte [183]. Auch in den Studien von Huitzil-Melendez et al., Collette et al., Cammà et al., Levy et al., Ueno et al., Siddique et al. und von Winkel et al. konnte der CLIP-Score in unterschiedlich

zusammengesetzten Kollektiven als bestes Staging-System für das HCC identifiziert werden [169, 170, 189, 200, 207-210].

#### **6.7.5 BCLC-Score**

Zwei Drittel der Patienten (67.6%) des vorliegenden Kollektivs befanden sich zu Beginn der Sorafenib-Einnahme entsprechend der BCLC-Therapieempfehlungen in dem mit dieser Indikation verknüpften BCLC-Stadium C. In 16.2% der Fälle (n = 18) wiesen die Erkrankten zu diesem Zeitpunkt allerdings bereits das Stadium D mit BCLC-Empfehlung zur rein symptomatischen Behandlung auf, während sich für 13.5% das Stadium B ergab, in welchem laut BCLC eigentlich die TACE die Therapie der Wahl darstellen würde.

Auch in den beiden großen Phase III-Studien zur Sorafenib-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC lag der Anteil an BCLC C-Patienten in der SHARP-Studie bei nur 82% und in der allgemeinen Auswertung der GIDEON-Studie sogar bei nur 53%, während in der SHARP-Studie 18% und in der GIDEON-Studie 28% der Probanden dem Stadium B angehörten. Zudem ermittelte die GIDEON-Studie für 10% der Patienten das Stadium A und für 6% das Stadium D [14, 19]. Dagegen zeigten in dem Kollektiv von Koschny et al. 95.7% der Sorafenib-Patienten auch ein BCLC-Stadium C [179].

In der vorliegenden Auswertung betrug die mediane Überlebenszeit 6.9 Monate für Patienten im BCLC-Stadium C (n = 72) versus 23.3 Monate im Stadium B (n = 15). Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich in den entsprechenden Kohorten der italienischen SOFIA-Studie mit medianen Überlebenszeiten von 8.4 Monaten im BCLC-Stadium C (n = 222) und 20.6 Monaten im BCLC-Stadium B (n = 74). Nishikaw et al. konnten an einem noch größeren japanischen HCC-Kollektiv nach Sorafenib-Therapie mediane Überlebensraten von 14.6 Monaten bei  $\geq 75$ -jährigen bzw. 15.0 Monaten bei  $< 75$ -jährigen Patienten im BCLC-Stadium B (n = 63 bzw. 100) und 7.9 Monaten bei  $\geq 75$ -jährigen bzw. 6.1 Monaten bei  $< 75$ -jährigen Patienten im BCLC-Stadium C (n = 116 bzw. 179) erheben [211].

Die vermeintliche Stärke des BCLC-Scores im Unterschied zu anderen Staging-Systemen liegt in der Verknüpfung seiner Stadien mit Therapieempfehlungen [15]. Im Vergleich belegte der BCLC-Score jedoch nach AIC den fünften und nach c-Index

den sechsten von jeweils sieben möglichen Rängen und zeigte folglich eine unterlegene prognostische Aussagekraft. Demgemäß erscheint der BCLC-Score für die Prognoseeinteilung und damit auch für die Therapieallokation von Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung nicht optimal geeignet. Zudem belegen die Daten sowohl des vorliegenden Kollektivs als auch anderer Sorafenib-Kollektive, dass im klinischen Alltag aufgrund individueller Besonderheiten der einzelnen Patienten oft vom dogmatischen BCLC-Algorithmus abgewichen wird [22].

#### **6.7.6 GETCH-Score**

Mit 73% war die Gruppe mit mittlerem Risiko entsprechend des GETCH-Scores in dem vorliegenden Kollektiv am häufigsten vertreten, es folgten mit jeweils 14.4% und 12.6% die beiden GETCH-Gruppen mit geringem und hohem Risiko.

In dem Kollektiv von Huitzil-Melendez et al. zeigte sich mit 71% ein fast identischer Anteil an Patienten im GETCH-Stadium mit mittlerem Risiko, während sich 15% der Patienten im GETCH-Stadium mit geringem und 14% im GETCH-Stadium mit hohem Risiko befanden [169]. Die anderen Studien mit vergleichbaren Kollektiven wie beispielsweise Koschny et al., Iavarone et al. sowie die SHARP- und die GIDEON-Studie hatten den GETCH-Score in ihren Publikationen nicht berücksichtigt [14, 19, 149, 179].

Im Vergleich zu den anderen etablierten Scores zeigte sich der GETCH-Score in der Anwendung auf das vorliegende Kollektiv allerdings deutlich unterlegen. So belegte er den Rangfolgen anhand der AIC- und c-Index-Werte jeweils nur den sechsten von sieben möglichen Plätzen.

#### **6.7.7 JIS-Score**

Bei der Einteilung entsprechend der Kriterien des JIS-Score errechnete sich für je 43.2% der HCC-Patienten ein Punktwert von 3 und für 31.5% ein Punktwert von 4, womit insgesamt 74.7% ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium aufwiesen. In 15.3% ergab sich eine Summe von 2 Punkten, die Stadien mit den Punktwerten 0, 1 und 5 spielten im vorliegenden Kollektiv nur eine untergeordnete Rolle.



Der Anteil der Patienten mit 3 JIS-Punkten war in dem Kollektiv von Huitzil-Melendez et al. mit 64% wesentlich höher als in der vorliegenden Studie. Entsprechend fiel der Prozentsatz der Patienten mit JIS 4 (22%) geringer aus und nur 8% erfüllten die Kriterien für 2 Punkte, während die JIS-Stadien 0, 1 und 5 ebenfalls kaum vertreten waren [169].

Der JIS-Score setzt sich aus dem Child-Pugh-Score als Parameter der Leberfunktion und der TNM-Klassifikation (LCSGJ) als Parameter der Tumorausdehnung zusammen [172]. In dem vorliegenden Kollektiv zeigte der JIS-Score eine signifikante prognostische Aussagekraft. Auch die Überlebenszeiten der JIS-Gruppen 2 und 3 bzw. 3 und 4 unterschieden sich jeweils auf signifikantem Niveau. Allerdings belegte der JIS-Score im Vergleich der Staging-Systeme nach AIC nur den vierten Platz, während er in der Rangfolge nach dem c-Index nur dem neu entwickelten M-SOR-Score und dem CLIP-Score unterlegen war.

Dagegen identifizierte Toyoda et al. den JIS-Score als bestes Staging-System bei japanischen Patienten mit frühem HCC [182]. Analog zeigte Minagawa et al. in einer Studie an 13772 japanischen Patienten zur Gegenüberstellung der TNM-Klassifikationen nach AJCC/ UICC und LCSGJ eine nur eingeschränkte Performance der LCSGJ-Version bei der Anwendung auf fortgeschrittene Tumorstadien [173].

### **6.7.8 M-TACE-Score**

Für die Klassifikation der Sorafenib-Patienten anhand des am KUM an einem großen TACE-Kollektiv (n = 186) entwickelten M-TACE-Score ergab sich für 44.1% der Erkrankten das Stadium III, 36.9% befanden sich zu Therapiebeginn im Stadium II, während 18.9% die Kriterien des Stadium I erfüllte [152].

Der M-TACE-Score enthält neben den fünf Laborwerten AFP, Bilirubin, CRP, Kreatinin und Quick die Tumorausdehnung entsprechend der BCLC-Kriterien. In der vorliegenden Arbeit erwiesen sich allerdings nur AFP und Bilirubin univariat als signifikante Vorhersagewerte für die Überlebenszeit.

In dem vorliegenden Sorafenib-Kollektiv zeigte der M-TACE-Score eine insgesamt signifikante Assoziation mit der Prognose der Patienten, allerdings konnte er die Überlebenszeiten der Stadien I und II nicht signifikant unterscheiden. In der Rangfolge nach AIC belegte der M-TACE-Score zusammen mit dem GETCH und Child-Pugh-Score den sechsten Platz, bei der Betrachtung des c-Index erreichte er

ebenfalls denselben Wert wie der Child-Pugh-Score und zeigte sich dem BCLC- und GETCH-Score überlegen. Festzuhalten bleibt, dass obgleich sich beide HCC-Therapiesubgruppen im palliativen Setting befinden, für Sorafenib- und TACE-Patienten unterschiedliche multivariate Prognosefaktoren eine Rolle zu spielen scheinen. Zwischen den 6 TACE- und 3 Sorafenib-Prognosefaktoren gibt es keine Überschneidungen - dies erklärt auch das vergleichbar schlechte Abschneiden des M-TACE-Scores.

## **6.8 Einführung des Munich-Sorafenib-Score (M-SOR)**

### **6.8.1 Rationale für die Entwicklung**

Bedenkt man den besonders hohen Anspruch an ein günstiges Verhältnis von Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil systemischer Therapien im palliativen Setting wird deutlich, dass der Auswahl der richtigen Patienten für die Sorafenib Therapie eine hohe Bedeutung zukommt [212-214]. HCC-Staging-Systeme können eine wertvolle Hilfe bei der Auswahl dieser Patienten für eine spezifische Therapie sein und ihre konsequente Anwendung kann entsprechend El Serag et al. einen eigenständigen positiven Effekt auf das Überleben haben [215]. Das aktuell von der europäischen (EASL) und auch der amerikanischen (AASLD) hepatologischen Fachgesellschaft empfohlene HCC-Staging-System ist die Barcelona Klassifikation BCLC [23, 76]. Diese empfiehlt die Sorafenib-Therapie für Patienten im "fortgeschrittenen" Stadium BCLC-C (große oder multifokale Tumoren, Pfortaderinfiltration, N1, M1, ECOG 1-2, Child A-B). In der klinischen Realität ist die Sorafenib Therapie jedoch nicht auf Patienten in diesem Stadium begrenzt [22], so wurden beispielsweise in der SHARP-Studie 18% der Patienten außerhalb des Stadiums BCLC-C mit Sorafenib behandelt, in der vorliegenden Studie waren es 32.4% und in der GIDEON-Studie sogar 46% [14, 19]. Die Beobachtung, dass individuelle Therapieentscheidungen beispielsweise durch interdisziplinäre Tumorboards abweichend von der dogmatischen BCLC-Therapieallokation getroffen werden, wurde auch bei TACE-Studien gemacht [22]. Studien an Patienten unter vornehmlich nicht-kurativen HCC-Therapien haben zudem suboptimale prognostische Fähigkeiten des BCLC-Scores im Vergleich zu beispielsweise dem CLIP-Score gezeigt [210, 216]. Anstelle des BCLC ein anderes etabliertes Staging-

System für Sorafenib-Patienten zu wählen ist jedoch ebenfalls nicht vielversprechend, da auch die anderen etablierten Staging-Systeme anhand der Daten inhomogener HCC-Kollektive entwickelt wurden und daher die für dieses relativ homogene Patientenkollektiv relevante Prognosefaktoren ebenfalls nicht berücksichtigen. Unter anderem aufgrund dieser Problematik wurde die Entwicklung von eigenen Staging-Systemen für die verschiedenen HCC-Therapieuntergruppen gefordert [217, 218]. Für die TACE-Therapie wurden in den letzten Jahren bereits drei spezifische Scores entwickelt und extern evaluiert (M-TACE, HAP und STATE) [210, 219, 220]. Für Sorafenib existierte bislang kein spezifische Staging-System. Es gibt lediglich einen im Jahr 2008 publizierten Punkte-Score für Patienten mit fortgeschrittenem HCC, welcher insgesamt 11 Parameter berücksichtigt (Aszites, Bauchschmerz, Gewichtsverlust, Child-Pugh-Stadium, AP, Bilirubin, Harnstoff, Pfortaderthrombose, Tumorgroße, Lungenmetastasen, AFP) und daraus drei Prognosegruppen unterscheidet. Die Konstruktion dieses "Advanced Liver Cancer Prognostic System" (ALCPS) basiert jedoch auf den Daten eines Patientenkollektivs aus dem Zeitraum 1990-2005 und stammt somit aus der Prä-Sorafenib Ära [221]. Deshalb und wohl auch aufgrund seiner geringen Nutzerfreundlichkeit im klinischen Alltag konnte sich der ALCPS-Score nicht durchsetzen. Eine Anwendung auf das Kollektiv unserer retrospektiven Erhebung war aufgrund von fehlenden Daten für die Parameter Bauchschmerz und Gewichtsverlust nicht möglich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch die Identifizierung der für Patienten unter bestehender Sorafenib-Medikation relevanten Prognosefaktoren einen spezifischen prätherapeutischen Sorafenib-Score (M-SOR) zu entwickeln. Neben einer verbesserten Prognoseabschätzung und folglich der Möglichkeit einer vereinfachten Entscheidung, ob eine Therapie mit Sorafenib vs. Best supportive care sinnvoll erscheint, kann ein solcher Score auch ein wertvolles Instrument bei der Stratifizierung in kommenden Studien sein [210].

### **6.8.2 Konstruktion des M-SOR-Scores**

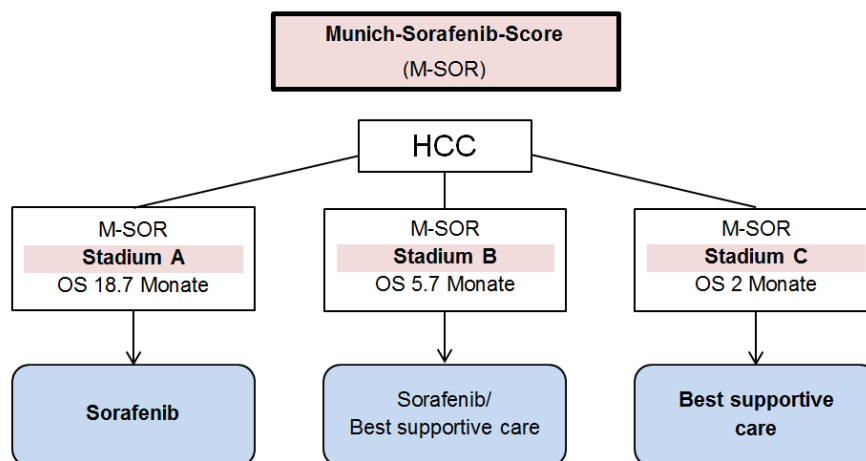
Der M-SOR-Score besteht aus den Parametern, für die in dem untersuchten Sorafenib-Kollektiv in der multivariaten Analyse eine prognostische Bedeutung gezeigt werden konnte. Mit Aszites, Tumorlast  $\geq 50\%$  des Lebervolumens und GOT haben drei Variablen Eingang gefunden, die unterschiedliche Aspekte des

komplexen Krankheitsgeschehens bei HCC-Patienten widerspiegeln und die entweder in den etablierten Staging-Systemen bereits berücksichtigt werden oder zumindest zuvor schon in Kollektiven mit fortgeschrittenem HCC als multivariat signifikante Prognosefaktoren identifiziert wurden [64, 68, 143, 159, 160, 169].

Die mediane Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs betrug 7.8 Monate (95%-KI 5.9-9.7), wobei durch die Anwendung des M-SOR-Scores drei signifikant unterschiedliche Prognosegruppen identifiziert werden konnten: Im günstigsten Stadium A lag die mediane Überlebenszeit bei 18.7 Monaten (95%-KI 15.6-21.8), im intermediären Stadium B noch bei 5.7 Monaten (95%-KI 2.7-8.7), während die mediane Überlebenszeit bei Patienten im Stadium C nur noch 2 Monate betrug (95%-KI 1.6-2.4).

Die überlegene prognostische Qualität von M-SOR im Vergleich zu BCLC und anderen etablierten HCC-Staging-Systemen konnte konsistent anhand des c-Index (0.70; 95%-KI 0.65-0.75) und des AIC (621) belegt werden. Beide Verfahren gelten als etablierte statistische Methoden zum Vergleich von Prognosescores [222]. Auch die Simulation einer externen Validierung mittels des Bootstrap-Resampling Verfahrens bestätigte die gute Performance von M-SOR und liefert die Rationale für die geplante externe Validierung an einem unabhängigen Sorafenib-Kollektiv.

Ein therapiespezifisches Staging-System sollte, noch mehr als ein allgemeines HCC-Staging-System, die einzelnen Stadien mit einer Empfehlung für oder gegen eine Therapie verbinden [17]. Sollten sich die Daten in der geplanten externen Validierung bestätigen, wäre ein Therapiealgorithmus entsprechend Abbildung 31 denkbar, wobei dies lediglich Entscheidungshilfe im Rahmen einer jeweils individuellen interdisziplinären Tumorboard-Diskussion sein darf [215].



**Abbildung 31:** M-SOR Therapiealgorithmus

Patienten im M-SOR Stadium A haben hierbei, sofern keine aggressiveren Therapieansätze möglich sind, eine klare Indikation zur Sorafenib-Therapie. Patienten im M-SOR Stadium C sollten dementsprechend, aufgrund ihrer massiv eingeschränkten Lebenserwartung und mangels anzunehmenden Therapieeffekts, eher Kandidaten für eine rein symptomorientierte Therapie sein. Patienten im M-SOR Stadium B liegen mit einer statistisch zu erwartenden medianen Überlebenszeit von 5.7 Monaten sowohl unterhalb der medianen Überlebenszeit der Sorafenib-Patienten der SHARP-Studie (10.7 Monate) als auch der Asia-Pacific Studie (6.5 Monate) [19, 20]. Selbst die Patientenkohorte, welche in der SHARP-Studie ein Placebo erhielt, zeigte mit 7.9 Monaten ein besseres Überleben, wofür jedoch der überwiegend gute Leberfunktionsstatus dieser Patienten (vorwiegend Child-Pugh A) verantwortlich sein dürfte [19]. Studien, die auch Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose im Child-Pugh Stadium B in größerem Umfang mit berücksichtigten, weisen aufgrund des eigenständigen prognostischen Impacts der Leberinsuffizienz naturgemäß eine niedrigere Überlebenszeit für die entsprechenden Patienten auf [14, 148]. Schlussendlich bleibt festzuhalten, dass die Therapieentscheidung über Sorafenib vs. Best supportive care bei Child-B-Patienten in dieser Arbeit nicht definitiv festgelegt werden kann, sie muss von Experten unter Berücksichtigung der Bedürfnisse des jeweiligen Patienten individuell getroffen werden.

### 6.8.3 Vergleich des M-SOR-Scores mit den etablierten Scores

Der in der vorliegenden Arbeit neu entwickelte M-SOR-Score zeigte sowohl in der Rangfolge nach AIC als auch in der Rangfolge nach c-Index im Vergleich zu den für das HCC etablierten Staging-Systemen die beste prognostische Aussagekraft. Die weitere Verteilung sowohl der oberen als auch der unteren drei Ränge erwies sich als insgesamt konstant mit nur geringfügigen Änderungen in der Reihenfolge je nach Betrachtung des AIC- oder des c-Index-Wertes.

So ergab sich in der Rangfolge nach AIC für den Okuda-Score der zweite Platz vor dem CLIP- und dem JIS-Score, während in der Rangfolge nach c-Index der CLIP-Score den zweiten Platz vor dem JIS- und dem Okuda-Score belegte. Entsprechend errechnete sich anhand des AIC für den BCLC-Score der fünfte Platz und für den GETCH-, M-TACE- und Child-Pugh-Score der sechste Platz, demgegenüber konnte anhand des c-Index der fünfte Platz dem M-TACE- und Child-Pugh-Score und der sechste Platz dem BCLC- und GETCH-Score zugeordnet werden. Der TNM-Score (UICC) schnitt in beiden Rangfolgen am schlechtesten ab.

Übereinstimmend wurde der CLIP-Score in einer Vielzahl unterschiedlicher HCC-Studien ebenfalls als das Beste der etablierten Staging-Systeme identifiziert, beispielhaft in den Arbeiten von Grieco et al., Ueno et al., von Winkel et al., Collette et al., Hsu et al., Levy et al., Baek et al. oder Siddique et al. [34, 158, 189, 200, 207, 208, 210, 223]. Toyoda et al. ermittelte in seiner Analyse an 1508 HCC-Patienten ebenfalls den CLIP- sowie den JIS-Score als die beiden besten Staging-Systeme, wobei er dem CLIP-Score übereinstimmend mit den Beobachtungen von Noda et al. eine günstigere Performance bei einem fortgeschrittenen Tumorstadium zusprach, während im frühen Tumorstadium der JIS-Score die größere Trennschärfe zeigte [182, 209]. Demgegenüber ermittelten Kudo et al. und Lee et al. in ihren Arbeiten den JIS-Score als das dem CLIP-Score überlegene Modell [172, 204]. Ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Arbeit zeigten sich in der Studie von Huitzil-Melendez et al. an einem Kollektiv von 187 Patienten mit ebenfalls fortgeschrittenem HCC, wobei keine Selektion bezüglich des Therapieverfahrens vorgenommen worden war. Anhand des c-Index als Maß für die Leistungsfähigkeit konnte der CLIP-Score auch hier als bester der etablierten Originalscores bestätigt werden. Mit jeweils deutlichem Abstand belegten der BCLC-Score und die TNM-Klassifikation den zweitletzten und letzten Platz [169]. Der Okuda-Score wird im

Gegensatz zum CLIP-Score nur in wenigen anderen Studien zum HCC als das System mit der besten prognostischen Unterteilung ermittelt. In einer aktuellen Studie von 2011 zeigte Baek et al. an einem Kollektiv aus 201 Patienten mit metastasiertem HCC unter Therapie mit Sorafenib eine gleichwertige Vorhersagekraft für den Okuda-Score wie für den CLIP-Score [34]. Auch Rabe et al. konnten in seinem Kollektiv von 120 europäischen Patienten keinen überlegenen Nutzen der moderneren Staging-Systeme im Vergleich zum Okuda-Score nachweisen [224]. Die Ursache für die gute Leistung des Okuda-Scores bei der Anwendung auf das vorliegende Kollektiv könnte sein, dass mit den Faktoren Aszites und Tumorlast zwei seiner vier Variablen in der multivariaten Analyse an dem vorliegenden Patientenkollektiv eine signifikante Korrelation mit der Überlebenszeit gezeigt hatten. Die gleichen Faktoren werden über den Child-Pugh-Score und die Tumormorphologie auch im CLIP-Score berücksichtigt. Ob der neu entwickelte M-SOR-Score seine Überlegenheit in der Stadien- und Prognoseeinteilung von Patienten mit fortgeschrittenem HCC unter Sorafenib-Therapie auch in anderen Kollektiven beweisen kann, muss in zukünftigen Studien geprüft werden.

## 7. Limitationen

Die vorliegende Arbeit unterliegt den typischen Limitationen einer retrospektiven Studie. Parameter wie HE und ECOG mussten rückblickend und aus teilweise subjektiven Dokumentationen übernommen werden und auch die Tumorätiologie kann im Nachhinein nicht in jedem Fall befriedigend rekonstruiert werden. Entgegenet wurde diesen Einschränkungen durch exaktes standardisiertes Vorgehen bei der Datenerhebung.

Im Vergleich zu den großen internationalen Sorafenib-Studien umfasst das analysierte Kollektiv eine deutlich kleinere Zahl an Patienten. So ist es denkbar, dass einzelne, hier nicht-signifikante Parameter in einer größeren Kohorte uni- oder multivariat signifikant werden könnten. Betrachtet man allerdings andere regionale Studien mit ähnlichen Einschlusskriterien, ist die Münchner Kohorte eher als umfangreich zu bewerten. Da die Einschlusskriterien für das Münchner Kollektiv bewusst, um die klinische Realität abzubilden, breiter definiert wurden als beispielsweise in der SHARP-Studie, könnte sich zudem für eine Kohorte mit besserer Leberfunktion die Relevanz einzelner Parameter entsprechend des Zentrumseffekts verschieben.

Auch die Frage nach einer Therapieempfehlung für Sorafenib vs. Best supportive care bei Patienten mit Leberzirrhose im Child-Stadium B kann in der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden.

In einem nächsten Schritt muss der M-SOR-Score nun an einem weiteren unabhängigen Kollektiv prospektiv validiert werden.



## 8. Zusammenfassung und Ausblick

Die Prognose von Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom (HCC) wird nicht allein durch die Tumorerkrankung, sondern in hohem Maße auch durch die meist zugrunde liegende Leberzirrhose bestimmt. Während das TNM-System für das Staging der Mehrzahl der soliden Tumorentitäten etabliert ist, besitzt es aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Leberfunktionsparametern beim HCC nur eine eingeschränkte Aussagekraft und klinische Bedeutung. Um die Komplexität des HCC besser zu erfassen, wurden verschiedene moderne HCC-Staging-Systeme entwickelt, in welche neben der Tumorausdehnung auch Faktoren der Leberfunktionsstörung einbezogen werden. Von den führenden westlichen Fachgesellschaften wird aktuell das Barcelona HCC Staging-System (BCLC) favorisiert. Da für das HCC eine Vielzahl möglicher Therapieoptionen existiert, ist ein Vorteil der BCLC-Klassifikation, dass sie für das jeweilige BCLC-Stadium eine konkrete, evidenzbasierte Therapieempfehlung gibt. Ein Großteil der HCC-Patienten wird hierbei in einem nicht mehr kurativ zu behandelnden Stadium diagnostiziert. Wenn keine lokal-interventionellen Therapieformen (TACE, RFA) möglich sind, bleibt mit dem Multikinase-Inhibitor Sorafenib nur eine einzige systemische Therapie, für welche in einer Phase-III Studie ein signifikanter Überlebensvorteil für HCC-Patienten gezeigt werden konnte. Die BCLC-Klassifikation sieht diese Therapie für Patienten im fortgeschrittenen Stadium C (Child A-B, ECOG Performance Status 1-2, N1, M1, Gefäßinvasion) vor, in welchem sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose etwa 40% der HCC-Patienten befinden. Die dogmatische Therapieallokation und die teils in Studien dokumentierte suboptimale prognostische Güte und Diskriminationsfähigkeit des BCLC-Score wurde zuletzt kritisiert, da die klinische Anwendung zeigt, dass in unterschiedlichen HCC-Stadien bzw. bei unterschiedlichen Therapiemodalitäten jeweils auch unterschiedliche Prognosefaktoren relevant sind. Entsprechend wird die Entwicklung von neuen, in Stadien-homogenen HCC-Kollektiven entwickelten Therapie-spezifischen Staging-Systemen gefordert. Für die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wurde mit dem Munich-TACE Score bereits ein entsprechend spezifisches Staging-System in unserer Arbeitsgruppe konstruiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, nach detaillierter Charakterisierung einer großen Kohorte westlicher Patienten mit fortgeschrittenem HCC unter Therapie mit Sorafenib

ein neues, auf den für dieses homogene Kollektiv relevanten Prognosefaktoren basierendes Staging-System zu entwickeln und mit dem BCLC-Score und anderen etablierten HCC-Staging-Systemen zu vergleichen.

Das Patientengut der vorliegenden Studie (n=111) weist die typischen Merkmale einer westlichen HCC-Kohorte auf: Es umfasste vorwiegend männliche Patienten (85.6%), das Durchschnittsalter zu Beginn der Behandlung mit Sorafenib lag bei 66.8 Jahren und die mediane Überlebenszeit betrug 7.8 Monate (95% KI 5.9-9.7 Monate). Eine Leberzirrhose war in 77.5% der Fälle vorhanden und vorwiegend (63.9%) durch chronischen Alkoholabusus, HCV oder HBV verursacht. Sorafenib wurde bei einer Spannweite von 0.1-34 Monaten im Median 3.7 Monate lang eingenommen. Die wichtigsten Nebenwirkungen waren das Auftreten einer Diarrhoe (43.2%), eines arteriellen Hypertonus (18.9%) und eines Hand-Fuß-Syndroms (14.4%).

Die retrospektive Datenerhebung umfasste neben wichtigen klinischen und laborchemischen Faktoren sämtliche Parameter der HCC-Staging-Systeme Okuda, CLIP, BCLC, GETCH, JIS und M-TACE, sowie des Leberzirrhose-Scores Child-Pugh und des unimodalen Tumor-Staging-Systems TNM. Zusätzliche wurden weitere Faktoren erfasst, denen andere Publikationen eine prognostische Bedeutung zugeschrieben haben. Als univariat signifikant erwiesen sich dabei folgende prätherapeutische Parameter: Alter, Ätiologie, Aszites, Portalvenenthrombose, ECOG, histologische Differenzierung, Tumorlast, Gefäßinfiltration, Lymphknoten >1cm, CRP, Albumin, Bilirubin, GOT, GGT, AP, LDH sowie der Tumormarker AFP. Als prognostische Marker *während* der Therapie wurden zudem das Auftreten von Diarrhoe und Hand-Fuß-Syndrom (HFS) identifiziert. Patienten mit diesen Nebenwirkungen wiesen ein signifikant besseres Überleben auf (Diarrhoe: 46.7 vs. 6.8 Monate;  $p < 0.0001$ ) bzw. (HFS: 14.9 vs. 6.8 Monate;  $p = 0.011$ ). Anschließend wurden die etablierten, in inhomogenen HCC-Kollektiven entwickelten Staging-Systeme auf das homogene Sorafenib-Kollektiv angewendet. Alle untersuchten Scores bis auf TNM zeigten eine prinzipiell gute Anwendbarkeit mit einer statistisch signifikanten prognostischen Bedeutung und einem stetigen Abfall des Überlebens von ihren jeweiligen frühen zu fortgeschrittenen Stadien. Die diskriminatorische Vorhersagekraft war jedoch mit der Ausnahme von Okuda bei allen untersuchten Scores eingeschränkt, da die Überlebensunterschiede zwischen den Stadien nicht durchgehend signifikant waren.

Bei der multivariaten Analyse konnten die Parameter Aszites ( $p < 0.0001$ ), Tumorlast  $\geq 50\%$  ( $p = 0.0033$ ) und GOT ( $p < 0.0001$ ) als unabhängige prätherapeutische Prognosefaktoren ermittelt werden, entsprechend wurden sie als Variablen bei der Konstruktion des Munich-Sorafenib-Score (M-SOR) verwendet. Dieses Staging-System besteht aus 3 Stadien: Patienten im Stadium A (0-3 Punkte) wiesen ein medianes Überleben von 18.7 Monaten (95%-KI 15.6-21.8) auf. Im Stadium B (4-7 Punkte) betrug das Überleben noch 5.7 Monate (95%-KI 2.7-8.7), während Patienten im Stadium C (8 Punkte) unter der Sorafenib-Therapie lediglich 2 Monate (95%-KI 1.6-2.4) überlebten. Der M-SOR-Score wies eine klare prognostische Bedeutung für Sorafenib-Patienten auf ( $p < 0.0001$ ) und das mediane Überleben in allen 3 Stadien war hoch signifikant verschieden ( $p < 0.0001$ ). Um die prognostische Performance des M-SOR Scores mit den etablierten HCC Staging-Systemen vergleichen zu können, wurden die beiden für diesen Zweck etablierten Tests Concordance-index (c-Index) und Akaike Information Criterion (AIC) herangezogen. In beiden Tests war M-SOR (c-Index 0.70, AIC 621) den anderen Scores überlegen. TNM schnitt von allen etablierten Scores am schlechtesten ab, was die herausragende Bedeutung von Leberfunktionsparametern im Staging von Patienten mit fortgeschrittenem HCC unterstreicht. Die BCLC-Klassifikation, welche aktuell für eine Therapieentscheidung bei HCC Patienten herangezogen wird, war zwar prinzipiell in den Stadien B, C und D in der Lage, statistisch signifikant unterschiedliche prognostische Gruppen zu identifizieren (B vs. C:  $p = 0.006$ ; C vs. D:  $p = 0.049$ ), gemessen am c-Index (0.61) und AIC (655) war BCLC jedoch M-SOR unterlegen. Auch die Tatsache, dass in der retrospektiven Analyse fast ein Drittel der Patienten (32.4%) außerhalb des „Sorafenib-Stadiums“ BCLC-C mit Sorafenib behandelt wurden, verdeutlicht die eingeschränkte Anwendbarkeit des Barcelona-Scores in der klinischen Realität.

Vorausgesetzt die positiven M-SOR Daten bestätigen sich in der geplanten externen und prospektiven Validierung wäre es zukünftig denkbar, mit den M-SOR-Stadien auch eine Therapieentscheidung pro (Stadium A und B) bzw. contra Sorafenib-Gabe (Stadium C) zu verknüpfen. Die hoch signifikanten Parameter Diarrhoe und Hand-Fuß-Syndrom können naturgemäß in einem prätherapeutischen Staging-System wie M-SOR keine Berücksichtigung finden, könnten jedoch eine Rolle bei einem zusätzlichen Score zur Entscheidungshilfe, ob eine begonnene Sorafenib-Therapie beim individuellen Patienten fortgesetzt werden sollte, spielen.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of the Liver Diseases
AE	Adverse event (Nebenwirkung)
AFP	Alpha-Fetoprotein
AIC	Akaike-Information-Criterion
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALCPS	Advanced Liver Cancer Prognostic System
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCLC	Barcelona-Clinic-Liver-Cancer
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive care
c-Index	Concordance-Index
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CRP	C-reaktives Protein
CUPI	Chinese University Prognostic Index
CT	Computertomografie
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GETCH	Groupe D'Etude et du Traitement du Carcinome Hépatocellulaire
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GIDEON	Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAP	Hepatoma arterial-embolisation prognostic
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hepatische Enzephalitis
HRS	Hepatorenales Syndrom

INR	International Normalized Ratio
JIS	Japan Integrated Staging
KI	Konfidenzintervall
KUM	Klinikum der Universität München
LCSGJ	Liver Cancer Study Group of Japan
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LTX	Lebertransplantation
LZ	Leberzirrhose
M (TNM)	Fernmetastasen
M-SOR	Munich-Sorafenib-Score
M-TACE	Munich-TACE-Score
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MRT	Magnetische Resonanztomografie
N (TNM)	Lymphknotenmetastasen
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
OS	Overall survival (medianes Gesamtüberleben)
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PEI	Perkutane Alkoholinjektion
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RFA	Radiofrequenzablation
SHARP	Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol
SIRT	Selektive intraarterielle Radioembolisation
SOFIA	SOraFenib Italian Assessment
STATE	Selection for TrAnsarterial chemoembolisation TrEatment
T (TNM)	Tumorausdehnung
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TTP	Time to progression
TTSP	Time to symptomatic progression
UICC	International Union Against Cancer

## 10. Literaturverzeichnis

1. Waller LP, Deshpande V, Pyrsopoulos N. Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. *World journal of hepatology*. 2015;7(26):2648-63.
2. Cabibbo G, Craxi A. Epidemiology, risk factors and surveillance of hepatocellular carcinoma. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2010;14(4):352-5.
3. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *The oncologist*. 2010;15 Suppl 4:5-13.
4. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(11):1652-6.
5. Han KH, Kudo M, Ye SL, Choi JY, Poon RT, Seong J, et al. Asian consensus workshop report: expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia. *Oncology*. 2011;81 Suppl 1:158-64.
6. Giglia JL, Antonia SJ, Berk LB, Bruno S, Dessureault S, Finkelstein SE. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: past, present, and future. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2010;17(2):120-9.
7. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(9):1485-91.
8. Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2008;112(2):250-9.
9. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245-55.
10. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(43):7-11.
11. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2005;7(1):35-41.
12. Lencioni R, Chen XP, Dagher L, Venook AP. Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? *The oncologist*. 2010;15 Suppl 4:42-52.
13. Amit S, Jorge AM. Screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & hepatology*. 2008;4(3):201-8.
14. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *International journal of clinical practice*. 2012;66(7):675-83.
15. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(2 Suppl 1):S115-20.
16. Pleguezuelo M, Germani G, Marelli L, Xirouchakis E, Misseri M, Pinelopi M, et al. Evidence-based diagnosis and locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2008;2(6):761-84.
17. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Seminars in liver disease*. 2010;30(1):61-74.

18. Thomas MB, O'Beirne JP, Furuse J, Chan AT, Abou-Alfa G, Johnson P. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(4):1008-14.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-90.
20. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology*. 2009;10(1):25-34.
21. Tournoux-Facon C, Paoletti X, Barbare JC, Bouche O, Rougier P, Dahan L, et al. Development and validation of a new prognostic score of death for patients with hepatocellular carcinoma in palliative setting. *Journal of hepatology*. 2011;54(1):108-14.
22. Sangiovanni A, Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016;36 Suppl 1:124-9.
23. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):908-43.
24. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(4):765-81.
25. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
26. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(2):74-108.
27. Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer letters*. 2009;286(1):9-14.
28. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
29. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Seminars in liver disease*. 1999;19(3):271-85.
30. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S72-8.
31. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(29):3603-15.
32. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73 e1.
33. Kew MC. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Annals of hepatology*. 2010;9(2):120-32.
34. Baek KK, Kim JH, Uhm JE, Park SH, Lee J, Park JO, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a retrospective comparison with previously known prognostic models. *Oncology*. 2011;80(3-4):167-74.
35. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36(7):962-72.
36. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of viral hepatitis*. 2004;11(2):97-107.

37. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(4):657-63.
38. Chang MH. Hepatitis B virus and cancer prevention. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2011;188:75-84.
39. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Seminars in liver disease*. 2005;25(2):143-54.
40. Johnson NM, Qian G, Xu L, Tietze D, Marroquin-Cardona A, Robinson A, et al. Aflatoxin and PAH exposure biomarkers in a U.S. population with a high incidence of hepatocellular carcinoma. *The Science of the total environment*. 2010;408(23):6027-31.
41. Dohmen K, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H. Comparison of the clinical characteristics among hepatocellular carcinoma of hepatitis B, hepatitis C and non-B non-C patients. *Hepato-gastroenterology*. 2003;50(54):2022-7.
42. Wang BE, Ma WM, Sulaiman A, Noer S, Sumoharjo S, Sumarsidi D, et al. Demographic, clinical, and virological characteristics of hepatocellular carcinoma in Asia: survey of 414 patients from four countries. *Journal of medical virology*. 2002;67(3):394-400.
43. Rabe C, Pilz T, Klostermann C, Berna M, Schild HH, Sauerbruch T, et al. Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2001;7(2):208-15.
44. Mair RD, Valenzuela A, Ha NB, Ayoub WS, Daugherty T, Lutchman GA, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among US Patients With Cirrhosis of Viral or Nonviral Etiologies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012.
45. Chen CH, Huang GT, Yang PM, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, et al. Hepatitis B- and C-related hepatocellular carcinomas yield different clinical features and prognosis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(15):2524-9.
46. Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World journal of hepatology*. 2011;3(5):108-13.
47. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
48. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2005;42(2):218-24.
49. Fassio E, Diaz S, Santa C, Reig ME, Martinez Artola Y, Alves de Mattos A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Annals of hepatology*. 2010;9(1):63-9.
50. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S87-96.
51. Mancebo A, Gonzalez-Dieguez ML, Cadahia V, Varela M, Perez R, Navascues CA, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(1):95-101.
52. Siegel AB, Lim EA, Wang S, Brubaker W, Rodriguez RD, Goyal A, et al. Diabetes, body mass index, and outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation. *Transplantation*. 2012;94(5):539-43.
53. Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Obesity, inflammatory signaling, and hepatocellular carcinoma-an enlarging link. *Cancer cell*. 2010;17(2):115-7.



54. Hessheimer AJ, Forner A, Varela M, Bruix J. Metabolic risk factors are a major comorbidity in patients with cirrhosis independent of the presence of hepatocellular carcinoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(10):1239-44.
55. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*. 2010;140(2):197-208.
56. Sung KC, Ryan MC, Kim BS, Cho YK, Kim BI, Reaven GM. Relationships between estimates of adiposity, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in a large group of nondiabetic Korean adults. *Diabetes care*. 2007;30(8):2113-8.
57. Leong TY, Leong AS. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2005;7(1):5-15.
58. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *The New England journal of medicine*. 1985;313(20):1256-62.
59. Strohmeyer G, Niederau C, Stremmel W. Survival and causes of death in hemochromatosis. Observations in 163 patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1988;526:245-57.
60. Toyoda H, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriya S, et al. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001;91(5):957-63.
61. Shau WY, Shao YY, Yeh YC, Lin ZZ, Kuo R, Hsu CH, et al. Diabetes mellitus is associated with increased mortality in patients receiving curative therapy for hepatocellular carcinoma. *The oncologist*. 2012;17(6):856-62.
62. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;48(4):1312-27.
63. Bruix J, Castells A, Calvet X, Feu F, Bru C, Sole M, et al. Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 1990;35(6):681-5.
64. Marrero JA, Kudo M, Bronowicki JP. The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. *The oncologist*. 2010;15 Suppl 4:23-33.
65. Schacherer D, Schoelmerich J, Zuber-Jerger I. [The diagnostic approach to hepatocellular carcinoma]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2007;45(10):1067-74.
66. Yuen MF, Lai CL. Screening for hepatocellular carcinoma: survival benefit and cost-effectiveness. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(10):1463-7.
67. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2011;25(2):281-90.
68. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.
69. Yeung YP, Lo CM, Liu CL, Wong BC, Fan ST, Wong J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(9):1995-2004.
70. Yeh JL, Peng YC, Tung CF, Chen GH, Chow WK, Chang CS, et al. Clinical predictors of large esophagogastric varices in patients with hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2002;47(4):723-9.
71. Srivastava DN, Gandhi D, Julka PK, Tandon RK. Gastrointestinal hemorrhage in hepatocellular carcinoma: management with transhepatic arterioembolization. *Abdominal imaging*. 2000;25(4):380-4.

72. Horigome H, Nomura T, Nakao H, Saso K, Takahashi Y, Akita S, et al. Treatment of solitary small hepatocellular carcinoma: consideration of hepatic functional reserve and mode of recurrence. *Hepato-gastroenterology*. 2000;47(32):507-11.
73. Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A, Boix L, Vilana R, Llovet JM. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2006;25(27):3848-56.
74. Colombo M. Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29 Suppl 1:143-7.
75. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology*. 2008;247(2):311-30.
76. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(3):1020-2.
77. Lencioni R. Surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2010;42 Suppl 3:S223-7.
78. Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Ryu RK, Riaz A, et al. Alpha-fetoprotein response correlates with EASL response and survival in solitary hepatocellular carcinoma treated with transarterial therapies: a subgroup analysis. *Journal of hepatology*. 2012;56(5):1112-20.
79. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;137(1):110-8.
80. Abelev GI. [25 years of the study of alpha-fetoprotein]. *Ontogenez*. 1989;20(6):607-15.
81. Gamstatter T, Weinmann A, Schadmand-Fischer S, Spies PR, Niederle IM, Schuchmann M, et al. AFP measurement in monitoring treatment response of advanced hepatocellular carcinoma to sorafenib: case report and review of the literature. *Onkologie*. 2011;34(10):538-42.
82. Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Bertino N, Calvagno GS. Hepatocellular carcinoma serum markers. *Seminars in oncology*. 2012;39(4):410-33.
83. Lai Q, Melandro F, Pinheiro RS, Donfrancesco A, Fadel BA, Levi Sandri GB, et al. Alpha-fetoprotein and novel tumor biomarkers as predictors of hepatocellular carcinoma recurrence after surgery: a brilliant star raises again. *International journal of hepatology*. 2012;2012:893103.
84. Kim SE, Lee HC, Shim JH, Park HJ, Kim KM, Kim PN, et al. Noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatic masses >2 cm in a hepatitis B virus-endemic area. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31(10):1468-76.
85. Thimme R, Neagu M, Boettler T, Neumann-Haefelin C, Kersting N, Geissler M, et al. Comprehensive analysis of the alpha-fetoprotein-specific CD8<sup>+</sup> T cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;48(6):1821-33.
86. Peng SY, Chen WJ, Lai PL, Jeng YM, Sheu JC, Hsu HC. High alpha-fetoprotein level correlates with high stage, early recurrence and poor prognosis of hepatocellular carcinoma: significance of hepatitis virus infection, age, p53 and beta-catenin mutations. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2004;112(1):44-50.

87. Tatsuta M, Yamamura H, Iishi H, Kasugai H, Okuda S. Value of serum alpha-fetoprotein and ferritin in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 1986;43(5):306-10.
88. Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012.
89. Kolligs FT, Hoffmann RT, op den Winkel M, Bruns CJ, Herrmann K, Jakobs TF, et al. [Diagnosis and multimodal therapy for hepatocellular carcinoma]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2010;48(2):274-88.
90. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *Journal of hepatology*. 2012;56 Suppl 1:S75-87.
91. Colombo M, Sangiovanni A. The European approach to hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(43):12-6.
92. Ye SL, Takayama T, Geschwind J, Marrero JA, Bronowicki JP. Current approaches to the treatment of early hepatocellular carcinoma. *The oncologist*. 2010;15 Suppl 4:34-41.
93. Hanish SI, Knechtle SJ. Liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2011;25(8):752-7.
94. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The lancet oncology*. 2009;10(1):35-43.
95. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;47(1):82-9.
96. Poon RT. Is radiofrequency ablation the treatment of choice for patients with small hepatocellular carcinoma? *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2008;5(9):492-3.
97. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer*. 1995;76(10):1737-46.
98. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a literature review. *International journal of hepatology*. 2011;2011:104685.
99. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005;54(8):1151-6.
100. Li L, Zhang J, Liu X, Li X, Jiao B, Kang T. Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(1):51-8.
101. Spangenberg HC, Thimme R, Blum HE. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2009;6(7):423-32.
102. Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(11):1664-9.
103. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2007;30(1):6-25.

104. Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2008;44(7):1000-6.
105. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *Journal of surgical oncology*. 2006;94(7):572-86.
106. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2008;47(1):71-81.
107. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma in the era of molecular targeted therapies. *Oncology*. 2010;78 Suppl 1:107-12.
108. Shi M, Chen JA, Lin XJ, Guo RP, Yuan YF, Chen MS, et al. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(2):264-9.
109. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, Nikolaidis P, Yaghmai V, Lewandowski RJ, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *Jama*. 2010;303(11):1062-9.
110. Rossi L, Zoratto F, Papa A, Iodice F, Minozzi M, Frati L, et al. Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010;2(9):348-59.
111. Duan H, Hoffmann M. [Selective internal radiotherapy (SIRT) of liver tumors]. *Der Radiologe*. 2015;55(1):48-52.
112. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*. 1999;19(3):329-38.
113. Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolasorex or doxorubicin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(21):3069-75.
114. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(20):1532-8.
115. Jelic S, Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v59-64.
116. Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2004;40(10):1474-84.
117. Edeline J, Raoul JL, Vauleon E, Guillygomac'h A, Boudjema K, Boucher E. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a retrospective study. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15(6):713-6.
118. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(28):3501-8.

119. Uhm JE, Park JO, Lee J, Park YS, Park SH, Yoo BC, et al. A phase II study of oxaliplatin in combination with doxorubicin as first-line systemic chemotherapy in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2009;63(5):929-35.
120. Di Lorenzo G, Rea A, Carlomagno C, Pepe S, Palmieri G, Labianca R, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin, 5-fluorouracil and folinic acid in inoperable hepatocellular carcinoma: a phase II study. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(48):6553-7.
121. Hebbar M, Ernst O, Cattani S, Dominguez S, Oprea C, Mathurin P, et al. Phase II trial of docetaxel therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2006;70(2):154-8.
122. Nagahama H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, et al. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 1997;27(5):321-4.
123. Leung TW, Tang AM, Zee B, Yu SC, Lai PB, Lau WY, et al. Factors predicting response and survival in 149 patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated by combination cisplatin, interferon-alpha, doxorubicin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Cancer*. 2002;94(2):421-7.
124. Gish R, Marrero JB, Tong MJ. Medical therapies to extend survival in hepatocellular carcinoma. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2008;6(8):1-14; quiz 5.
125. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1609-19.
126. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2007;21(1):161-73.
127. AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Kurzversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053 OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> 2013.
128. Lim SG, Mohammed R, Yuen MF, Kao JH. Prevention of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(8):1352-7.
129. Pang RW, Poon RT. From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now. *Oncology*. 2007;72 Suppl 1:30-44.
130. Hsu C, Yang TS, Huo TI, Hsieh RK, Yu CW, Hwang WS, et al. Vandetanib in patients with inoperable hepatocellular carcinoma: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of hepatology*. 2012;56(5):1097-103.
131. Ibrahim N, Yu Y, Walsh WR, Yang JL. Molecular targeted therapies for cancer: sorafenib mono-therapy and its combination with other therapies (review). *Oncology reports*. 2012;27(5):1303-11.
132. Rimassa L, Santoro A. The present and the future landscape of treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2010;42 Suppl 3:S273-80.
133. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Molecular cancer therapeutics*. 2008;7(10):3129-40.
134. Bayer. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Nexavar.

135. Kudo M, Ueshima K. Positioning of a molecular-targeted agent, sorafenib, in the treatment algorithm for hepatocellular carcinoma and implication of many complete remission cases in Japan. *Oncology*. 2010;78 Suppl 1:154-66.
136. Cervello M, Bachvarov D, Lampiasi N, Cusimano A, Azzolina A, McCubrey JA, et al. Molecular mechanisms of sorafenib action in liver cancer cells. *Cell cycle* (Georgetown, Tex). 2012;11(15):2843-55.
137. Lachenmayer A, Alsinet C, Savic R, Cabellos L, Toffanin S, Hoshida Y, et al. Wnt-Pathway Activation in Two Molecular Classes of Hepatocellular Carcinoma and Experimental Modulation by Sorafenib. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(18):4997-5007.
138. Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlisz A, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *The oncologist*. 2007;12(4):426-37.
139. Ng R, Chen EX. Sorafenib (BAY 43-9006): review of clinical development. *Current clinical pharmacology*. 2006;1(3):223-8.
140. Blanchet B, Billemont B, Barete S, Garrigue H, Cabanes L, Coriat R, et al. Toxicity of sorafenib: clinical and molecular aspects. *Expert opinion on drug safety*. 2010;9(2):275-87.
141. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *The lancet oncology*. 2008;9(2):117-23.
142. Duffy A, Wilkerson J, Greten TF. Hemorrhagic events in hepatocellular carcinoma patients treated with anti-angiogenic therapies. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2012.
143. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973;60(8):646-9.
144. Kudo M. Signaling pathway and molecular-targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases* (Basel, Switzerland). 2011;29(3):289-302.
145. Boucher E, Forner A, Reig M, Bruix J. New drugs for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29 Suppl 1:148-58.
146. Gish RG, Marrero JA, Benson AB. A multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & hepatology*. 2010;6(3 Suppl 6):1-16.
147. Connock M, Round J, Bayliss S, Tubeuf S, Greenheld W, Moore D. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Health technology assessment* (Winchester, England). 2010;14 Suppl 1:17-21.
148. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *International journal of clinical practice*. 2014;68(5):609-17.
149. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2011;54(6):2055-63.
150. Wittekind C. [Pathology of liver tumors]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2000;125(7):587-91.
151. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(3):597-604.

152. op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Trojan J, Goeller M, Merz J, et al. Der M-TACE Score ist dem BCLC Score in der Prognoseabschätzung von TACE-Patienten überlegen: Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013;51(08):K82.
153. Minguez B, Lachenmayer A. Diagnostic and prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *Disease markers*. 2011;31(3):181-90.
154. Kaseb AO, Morris JS, Hassan MM, Siddiqui AM, Lin E, Xiao L, et al. Clinical and prognostic implications of plasma insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(29):3892-9.
155. Bruix J, Llovet JM. Prognostic assessment and evaluation of the benefits of treatment. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002;35(5 Suppl 2):S138-42.
156. Wittekind C. [2010 TNM system: on the 7th edition of TNM classification of malignant tumors]. *Der Pathologe*. 2010;31(5):331-2.
157. Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(3):180-90.
158. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut*. 2005;54(3):411-8.
159. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998;28(3):751-5.
160. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000;31(4):840-5.
161. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1999;29(1):62-7.
162. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;41(4):707-16.
163. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *Journal of hepatology*. 2006;44(4):723-31.
164. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *Journal of hepatology*. 2004;40(1):124-31.
165. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of hepatology*. 2001;35(3):421-30.
166. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;42(5):1208-36.
167. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S179-88.
168. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *Journal of hepatology*. 1999;31(1):133-41.

169. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, Duffy A, Gansukh B, Saltz LL, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2889-95.
170. Camma C, Di Marco V, Cabibbo G, Latteri F, Sandonato L, Parisi P, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(1):62-75.
171. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004;40(6):1396-405.
172. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *Journal of gastroenterology*. 2003;38(3):207-15.
173. Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, Yamaoka Y, Makuuchi M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Annals of surgery*. 2007;245(6):909-22.
174. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53(282):457-81.
175. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187-220.
176. Akaike. A new look at the statistical model identification. 1974.
177. Harrell FE, Jr., Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Statistics in medicine*. 1984;3(2):143-52.
178. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *The Annals of Statistics*. 1979;7(1):1-26.
179. Koschny R, Gotthardt D, Koehler C, Jaeger D, Stremmel W, Ganten TM. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2013;84(1):6-13.
180. Bettinger D, Schultheiss M, Knuppel E, Thimme R, Blum HE, Spangenberg HC. Diarrhea predicts a positive response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;56(2):789-90.
181. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Konigsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *The oncologist*. 2009;14(1):70-6.
182. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(8):1764-71.
183. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29(4):502-10.
184. Yau T, Chan P, Ng KK, Chok SH, Cheung TT, Fan ST, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer*. 2009;115(2):428-36.



185. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(26):4293-300.
186. Fabris P, Baldo V, Baldovin T, Bellotto E, Rassu M, Trivello R, et al. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(5):527-32.
187. Caselitz M, Masche N, Flemming P, Stern C, Manns MP, Wagner S, et al. [Prognosis of hepatocellular carcinoma according to new staging classifications]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2004;129(33):1725-30.
188. Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, et al. [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013;51(11):1269-326.
189. Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, Doffoel M, Bouche O, Raoul JL, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(6):1117-26.
190. Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut*. 2001;48(1):103-9.
191. Zheng Z, Zhou L, Gao S, Yang Z, Yao J, Zheng S. Prognostic role of C-reactive protein in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International journal of medical sciences*. 2013;10(6):653-64.
192. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Scholmerich J, Schlitt HJ, Stoeltzing O, et al. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2010;3(2):169-79.
193. Lei HJ, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC, et al. Prognostic value and clinical relevance of the 6th Edition 2002 American Joint Committee on Cancer staging system in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006;203(4):426-35.
194. Yang T, Zhang J, Lu JH, Yang LQ, Yang GS, Wu MC, et al. A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese cohort. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011;137(5):739-50.
195. Anderson FH, Zeng L, Rock NR, Yoshida EM. An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2000;18(1):63-71.
196. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95(3):734-9.
197. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *The oncologist*. 2010;15(1):85-92.
198. Poprach A, Pavlik T, Melichar B, Puzanov I, Dusek L, Bortlicek Z, et al. Skin toxicity and efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: a national registry-based study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(12):3137-43.
199. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Muller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;57(6):2261-73.

200. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*. 2002;50(6):881-5.
201. Kudo M. Hepatocellular carcinoma 2009 and beyond: from the surveillance to molecular targeted therapy. *Oncology*. 2008;75 Suppl 1:1-12.
202. Wong N, Haydon A, Kemp W, Wijeratne P, Roberts S. IMPROVED SURVIVAL TREND OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT AN AUSTRALIAN TERTIARY HOSPITAL BETWEEN 1995-2009. *Internal medicine journal*. 2012.
203. Huang YH, Chen CH, Chang TT, Chen SC, Wang SY, Lee HS, et al. Evaluation of predictive value of CLIP, Okuda, TNM and JIS staging systems for hepatocellular carcinoma patients undergoing surgery. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;20(5):765-71.
204. Lee SW, Han SY, Kim KT, Baek YH, Koh IY, Kim BH, et al. [Evaluation of predictive value of Okuda, TNM, CLIP and JIS staging systems for hepatocellular carcinoma patients]. *The Korean journal of hepatology*. 2007;13(2):196-207.
205. Seong J, Shim SJ, Lee IJ, Han KH, Chon CY, Ahn SH. Evaluation of the prognostic value of Okuda, Cancer of the Liver Italian Program, and Japan Integrated Staging systems for hepatocellular carcinoma patients undergoing radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(4):1037-42.
206. Kim JH, Han SY, Kang AY, Shon YJ, Koo YH, Ryu SH, et al. [Prognostic factors and survival according to the Okuda stage in patients with hepatocellular carcinoma]. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2005;46(4):283-90.
207. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;34(3):529-34.
208. Siddique I, El-Naga HA, Memon A, Thalib L, Hasan F, Al-Nakib B. CLIP score as a prognostic indicator for hepatocellular carcinoma: experience with patients in the Middle East. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(7):675-80.
209. Noda T, Sasaki Y, Yamada T, Eguchi H, Yano M, Ohigashi H, et al. Usefulness of the CLIP scoring system for prediction of postoperative prognosis of patients with large hepatocellular carcinoma. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009;16(4):538-45.
210. Op den Winkel M, Nagel D, Sappl J, Op den Winkel P, Lamerz R, Zech CJ, et al. Prognosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma. Validation and Ranking of Established Staging-Systems in a Large Western HCC-Cohort. *PloS one*. 2012;7(10):e45066.
211. Nishikawa H, Takeda H, Tsuchiya K, Joko K, Ogawa C, Taniguchi H, et al. Sorafenib Therapy for BCLC Stage B/C Hepatocellular Carcinoma; Clinical Outcome and Safety in Aged Patients: A Multicenter Study in Japan. *Journal of Cancer*. 2014;5(7):499-509.
212. Hull D, Armstrong C. Managing patients receiving sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a case study. *International journal of palliative nursing*. 2010;16(5):249-54.
213. Pfeiffenberger J, Koschny R, Hoffmann K, Mehrabi A, Schmitz A, Radeleff B, et al. Sorafenib treatment is save and may affect survival of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2013;398(8):1123-8.

214. Lindsay J, Dooley M, Martin J, Fay M, Kearney A, Barras M. Reducing potentially inappropriate medications in palliative cancer patients: evidence to support deprescribing approaches. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(4):1113-9.
215. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2011;365(12):1118-27.
216. Cho YK, Chung JW, Kim JK, Ahn YS, Kim MY, Park YO, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer*. 2008;112(2):352-61.
217. Chen CH, Hu FC, Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Cheng AL, et al. Applicability of staging systems for patients with hepatocellular carcinoma is dependent on treatment method--analysis of 2010 Taiwanese patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(9):1630-9.
218. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, Helton WS, Pawlik TM, Taouli B, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(5):289-99.
219. Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Bota S, Vogel W, Muller C, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2014;61(6):1287-96.
220. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(10):2565-70.
221. Yau T, Yao TJ, Chan P, Ng K, Fan ST, Poon RT. A new prognostic score system in patients with advanced hepatocellular carcinoma not amenable to locoregional therapy: implication for patient selection in systemic therapy trials. *Cancer*. 2008;113(10):2742-51.
222. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Statistics in medicine*. 2000;19(4):453-73.
223. Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, Lee PC, et al. Selecting an optimal staging system for hepatocellular carcinoma: comparison of 5 currently used prognostic models. *Cancer*. 2010;116(12):3006-14.
224. Rabe C, Lenz M, Schmitz V, Pilz T, Fimmers R, Sauerbruch T, et al. An independent evaluation of modern prognostic scores in a central European cohort of 120 patients with hepatocellular carcinoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2003;15(12):1305-15.

## 11. Publikationen und Auszeichnungen

### Originalarbeiten

op den Winkel M, Nagel D, Merz J, Steib CJ, Schmidt L, Herbst A, Rentsch M, Göke B, Gerbes AL, Kolligs FT. Sorafenib Therapy of advanced Hepatocellular Carcinoma: Identification of prognostic factors and construction of the Munich-Sorafenib Score. In Vorbereitung 2016.

### Abstracts

Merz J, Nagel D, op den Winkel P, Hempe S, Steib CJ, Schmidt L, Gerbes AL, Kolligs FT, op den Winkel M. Ein neues Staging System für Patienten mit fortgeschrittenem Hepatozellulären Karzinom: der Munich-Sorafenib Score (M-SOR). Akzeptiertes Abstract der 44. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern. Publikation: Zeitschrift für Gastroenterologie 2016.

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Trojan J, Goeller M, Merz J, Hempe S, Paprottka PM, Haug A, Lamerz R, Steib C, Göke B, Kolligs FT. Der M-TACE Score ist dem BCLC Score in der Prognoseabschätzung von TACE Patienten überlegen: Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren. Z Gastroenterol 2013; 51: 855-1017.

### Auszeichnungen

Bestes Abstract in der Kategorie "Klinisch orientierte Forschung": 44. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern 2016

## 12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnose-Algorithmus bei HCC-verdächtigen Leber Raumforderungen (modifiziert nach Greten et al., 2013) [188].....	6
Abbildung 2: Staging und Therapiealgorithmus nach BCLC (modifiziert nach Llovet et al., 1999 & 2004) [15, 112].....	8
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtkollektiv (n = 108) .....	33
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Alter (n = 108, p = 0.046).....	48
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve Aszites (n = 108, p < 0.0001).....	49
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve Portalvenenthrombose (n = 108, p = 0.039) .....	50
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve ECOG (n = 108, p = 0.012).....	51
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve histologische Differenzierung (n = 52, p = 0.002). 52	
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Tumorausdehnung BCLC (n = 108, p = 0.011).....	53
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve Tumorlast (n = 108, p < 0.0001).....	54
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve makroskopische Gefäßinfiltration (n = 108, p = 0.030).....	55
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve Lymphknoten > 1 cm (n = 108, p = 0.028) .....	56
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve CRP (n = 106, p = 0.039).....	57
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve Albumin (n = 104, p < 0.0001).....	58
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve GOT (n = 102, p < 0.0001).....	60
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve GGT (n = 106, p = 0.043).....	61
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve AP (n = 106, p = 0.014) .....	62

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve LDH (n = 97, p = 0.022).....	63
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve AFP (n = 107, p = 0.033).....	64
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve Diarrhoe (n = 108, p = 0.011) .....	66
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve Hand-Fuß-Syndrom (n = 108, p < 0.0001).....	67
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve Child-Pugh-Score (n = 108, p = 0.001).....	69
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve TNM-Klassifikation UICC 2010 (n = 108, p = 0.028).....	70
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve Okuda-Score (n = 108, p < 0.0001).....	71
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve CLIP-Score (n = 108, p < 0.0001).....	72
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve BCLC-Score (n = 108, p < 0.0001).....	74
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve GETCH-Score (n = 108, p = 0.001).....	75
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve JIS-Score (n = 108, p < 0.0001).....	76
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve M-TACE-Score (n = 108, p < 0.0001) .....	77
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve M-SOR-Score (n = 108, p < 0.0001).....	80
Abbildung 31: M-SOR Therapiealgorithmus .....	113

## 13. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Staging-Systeme im Überblick .....	15
Tab. 2: Child-Pugh-Score .....	16
Tab. 3: TNM-Klassifikation UICC 2010.....	17
Tab. 4: Okuda-Score .....	17
Tab. 5: CLIP-Score .....	18
Tab. 6: BCLC-Score .....	20
Tab. 7: GETCH-Score .....	20
Tab. 8: JIS-Score .....	21
Tab. 9: TNM-Klassifikation der LCSGJ.....	21
Tab. 10: M-TACE-Score .....	22
Tab. 11: Übersicht über erhobene Parameter .....	25
Tab. 12: Ableitung des ECOG Performance Status aus dem Karnofsky Index (Modifiziert nach Huitzil-Mendez et al., 2010) [169].....	27
Tab. 13: Tumorgrading des HCC.....	27
Tab. 14: Demografische Parameter .....	32
Tab. 15: Ätiologie des HCC .....	34
Tab. 16: Weitere HCC-Risikofaktoren .....	34
Tab. 17: Korrelation kryptogene Ursache HCC mit Diabetes mellitus und BMI.....	35
Tab. 18: Leberassoziierte Parameter und ECOG.....	36

Tab. 19: Tumorassoziierte Parameter .....	37
Tab. 20: Laborchemische Parameter vor Beginn der Sorafenib-Therapie .....	38
Tab. 21: HCC-Primärtherapie .....	39
Tab. 22: Bei Rezidiv: HCC-Primärtherapie des Ersttumors .....	39
Tab. 23: Therapie vor Sorafenib .....	40
Tab. 24: Therapie nach Sorafenib .....	40
Tab. 25: Therapiefolge in Bezug auf Sorafenib .....	41
Tab. 26: Charakteristika der Therapie mit Sorafenib .....	42
Tab. 27: Nebenwirkungen unter Sorafenib-Therapie .....	43
Tab. 28: Häufigkeitsverteilung Child-Pugh Score .....	44
Tab. 29: Häufigkeitsverteilung TNM-Klassifikation .....	44
Tab. 30: Häufigkeitsverteilung Okuda-Score .....	44
Tab. 31: Häufigkeitsverteilung CLIP-Score .....	45
Tab. 32: Häufigkeitsverteilung BCLC-Score .....	45
Tab. 33: Häufigkeitsverteilung GETCH-Score .....	45
Tab. 34: Häufigkeitsverteilung JIS-Score .....	45
Tab. 35: Häufigkeitsverteilung M-TACE-Score .....	46
Tab. 36: Univariat signifikante Parameter bei Beginn der Sorafenib-Therapie .....	47
Tab. 37: Univariat nicht-signifikante Parameter bei Beginn der Sorafenib-Therapie ..	47
Tab. 38: Kaplan-Meier-Analyse Alter .....	48



Tab. 39: Kaplan-Meier-Analyse Aszites .....	49
Tab. 40: Kaplan-Meier-Analyse Portalvenenthrombose.....	50
Tab. 41: Kaplan-Meier-Analyse ECOG.....	51
Tab. 42: Kaplan-Meier-Analyse histologische Differenzierung.....	52
Tab. 43: Kaplan-Meier-Analyse Tumorausdehnung nach BCLC .....	53
Tab. 44: Kaplan-Meier-Analyse Tumorlast.....	54
Tab. 45: Kaplan-Meier-Analyse makroskopische Gefäßinfiltration.....	55
Tab. 46: Kaplan-Meier-Analyse Lymphknoten > 1 cm.....	56
Tab. 47: Kaplan-Meier-Analyse CRP .....	57
Tab. 48: Kaplan-Meier-Analyse Albumin.....	58
Tab. 49: Kaplan-Meier-Analyse Bilirubin.....	59
Tab. 50: Kaplan-Meier-Analyse GOT .....	60
Tab. 51: Kaplan-Meier-Analyse GGT .....	61
Tab. 52: Kaplan-Meier-Analyse AP .....	62
Tab. 53: Kaplan-Meier-Analyse LDH .....	63
Tab. 54: Kaplan-Meier-Analyse AFP.....	64
Tab. 68: Univariat signifikante Parameter im Verlauf der Sorafenib-Therapie.....	65
Tab. 69: Univariat nicht-signifikante Parameter im Verlauf der Sorafenib-Therapie...	65
Tab. 70: Kaplan-Meier-Analyse Diarrhoe.....	66
Tab. 71: Kaplan-Meier-Analyse Hand-Fuß-Syndrom.....	67

Tab. 55: Kaplan-Meier-Analyse Child-Pugh-Score.....	68
Tab. 56: Kaplan-Meier-Analyse TNM UICC 2010.....	70
Tab. 57: Kaplan-Meier-Analyse Okuda-Score.....	71
Tab. 58: Kaplan-Meier-Analyse CLIP-Score .....	72
Tab. 59: Kaplan-Meier-Analyse BCLC-Score.....	73
Tab. 60: Kaplan-Meier-Analyse GETCH-Score .....	74
Tab. 61: Kaplan-Meier-Analyse JIS-Score.....	76
Tab. 62: Kaplan-Meier-Analyse M-TACES .....	77
Tab. 63: Multivariate Analyse (n = 108).....	78
Tab. 64: M-SOR-Score .....	79
Tab. 65: Kaplan-Meier-Analyse M-SOR-Score .....	79
Tab. 66: Rangfolge der Scores nach AIC und c-Index.....	81
Tab. 67: Bootstrap-Resampling-Verfahren M-SOR-Score .....	81

## 14. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Frank Kolligs möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas, für seine vielen Anregungen bei der Datenauswertung und für die immer angenehme Atmosphäre bei den Treffen unserer Arbeitsgruppe danken. Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. med. Alexander L. Gerbes als Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an seinem Institut.

Meinem Dissertations-Betreuer Herrn Dr. med. Mark op den Winkel möchte ich ganz besonders für seine von Anfang bis Ende herausragend gute Betreuung von Herzen danken. Seine Begeisterung, Freundlichkeit, Menschlichkeit und sein Engagement haben entscheidend zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen.

Ein außerordentlicher Dank gebührt Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel für ihre sehr wertvolle und immer motivierte und motivierende Unterstützung und Beratungen sowie die sehr geduldigen Erklärungen bei der statistischen Auswertung der Daten.

Danken möchte ich auch Frau Dr. med. Julia Sappl und Herrn Dr. med. Philip op den Winkel, die mir als „Vordoktoranden“ den Einstieg in mein Thema wesentlich erleichtert haben. Außerdem danke ich meiner „Mitdoktorandin“ Frau cand. med. Stephanie Hempe: für deine Freundschaft, die immer gute Zusammenarbeit und die vielen netten Abende der gemeinsamen Datenerhebung - schön wars!

Nicht zuletzt gebührt mein nicht in Worte zu fassender Dank meiner Familie und allen meinen Freunden.



# Eidesstattliche Versicherung

**Merz, Jessica**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Sorafenib-Therapie des fortgeschrittenen Hepatozellulären Karzinoms:  
Validierung von etablierten Staging-Systemen und Konstruktion eines  
Sorafenib-spezifischen Prognosemodells**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Muri bei Bern, 25.10.2016**

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand